ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

PREVENTIVE AND CLINICAL MEDICINE

№ 3 (84) ■ 2022

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



Санкт-Петербург 2022 **Главный редактор:** МЕЛЬЦЕР А.В., д.м.н., профессор Заместители главного редактора — члены редакционного совета:

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

Ответственный секретарь:

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АВДЕЕВА М.В., д.м.н., профессор (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) БАКУЛИН И.Г., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) БИТ-САВА Е.М., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) БОЛДУЕВА С.А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) ВИШНЯКОВ Н.И., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) ГЛУШКОВ Н.И., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) ГОРБАНЕВ С.А., д.м.н. (Санкт-Петербург) ГУМАНЕНКО Е.К., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) ДУЛАЕВ А.К., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) КАЛИНИНА Н.М., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) КОЗЛОВ К.Л., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) КУЧМИН А.Н., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) ЛУГОВСКАЯ С.А., д.м.н., профессор (Москва) ЛУЖЕЦКИЙ К.П., д.м.н. (Пермь) ЛУЧКЕВИЧ В.С., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) НОВИКОВА В.П., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) ОБРЕЗАН А.Г., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) СЫЧИК С.И., к.м.н., доцент (Минск) ТЕР-ОВАНЕСОВ М.Д., д.м.н., профессор (Москва) ТЫРЕНКО В.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) УНГУРЯНУ Т.Н., д.м.н. (Архангельск) ХОМИНЕЦ В.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

РЕЛАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель редакционного совета:

ХУРЦИЛАВА О.Г., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) **Члены редакционного совета:**

ШИЛОВ В.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

ЯКУБОВА И.Ш., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

АКИМКИН В.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва) АЛЕКСЕЕВ В.Б., д.м.н. (Пермь)

ГУРВИЧ В.Б., д.м.н. (Екатеринбург)

ДУДАНОВ И.П., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Петрозаволск)

ЗАЙЦЕВА Н.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Пермь) КУЧМА В.Р., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Мосива)

ОНИЩЕНКО Г.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва) ПИВОВАРОВ Ю.П., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

ПОПОВА А.Ю., д.м.н., профессор, академик РАН (москва) РАХМАНИН Ю.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

СОФРОНОВ Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург)

СТАСЕНКО В.Л., д.м.н., профессор (Омск)

СУВОРОВ А.Н., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

ФЕЛЬДБЛЮМ И.В., д.м.н., профессор (Пермь)

ХОТИМЧЕНКО С.А., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)

ХУБУЛАВА Г.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург)

T. ULRICHS, PhD, Professor (Германия) N. TAKAMURA, PhD, Professor (Япония) Editor-in-Chief: A. MELTSER, D.Sc. Deputy Editors:

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

M. AVDEEVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)

Executive Editor:

N. ERASTOVA, PhD, Assoc. Prof. (Saint-Petersburg)

EDITORIAL BOARD

L. ALIKBAEVA, D.Sc. (Saint-Petersburg) A. ARSENIEV, D.Sc. (Saint-Petersburg) B. ASLANOV, D.Sc. (Saint-Petersburg) I. BAKULIN, D.Sc. (Saint-Petersburg) E. BIT-SAVA, D.Sc. (Saint-Petersburg) S. BOLDUEVA, D.Sc. (Saint-Petersburg) N. VISHNYAKOV, D.Sc. (Saint-Petersburg) N. GLUSHKOV, D.Sc. (Saint-Petersburg) S. GORBANEV, D.Sc. (Saint-Petersburg) E. GUMANENKO, D.Sc. (Saint-Petersburg) A. DULAEV, D.Sc. (Saint-Petersburg) N. KALININA, D.Sc. (Saint-Petersburg) K. KOZLOV, D.Sc. (Saint-Petersburg) A. KUCHMIN, D.Sc. (Saint-Petersburg) S. LUGOVSKAYA, D.Sc. (Moscow) K. LUZHETSKY, D.Sc. (Perm') V. LUCHKEVICH, D.Sc. (Saint-Petersburg) V. NOVIKOVA, D.Sc. (Saint-Petersburg) A. OBREZAN, D.Sc. (Saint-Petersburg) S. SYCHIK, PhD, Assoc. Prof. (Minsk) M. TER-OVANESOV, D.Sc. (Moscow) V. TYRENKO, D.Sc. (Saint-Petersburg) T. UNGURYANU, D.Sc. (Arkhangelsk) V. KHOMINETS, D.Sc. (Saint-Petersburg) V. SHILOV, D.Sc. (Saint-Petersburg)

ADVISORY BOARD

Chairman of the editorial council:

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

I. IAKUBOVA, D.Sc. (Saint-Petersburg)

Members of the editorial council:

V. AKIMKIN, D.Sc., Academician of RAS (Moscow)

V. ALEKSEEV, D.Sc. (Perm')

V. GURVICH, D.Sc. (Ekaterinburg)

I. DUDANOV, D.Sc., Corresponding Member of the RAS (Petrozavodsk)

N. ZAYTSEVA, D.Sc., Academician of RAS (Perm') V. KUCHMA, D.Sc., Corresponding Member of the RAS

(Moscow)

G. ONISCHENKO, D.Sc., Academician of RAS (Moscow) Yu. PIVOVAROV, D.Sc., Academician of RAS (Moscow)

A. POPOVA, D.Sc. (Moscow)

Yu. RAKHMANIN, D.Sc., Academician of RAS (Moscow)

G. SOFRONOV, D.Sc., Academician of RAS

(Saint-Petersburg)

V. STASENKO, D.Sc. (Omsk)

A. SUVOROV, D.Sc. (Saint-Petersburg)

I. FELDBLUM, D.Sc. (Perm)

S. KHOTIMCHÉNKO, D.Sc., Ćorresponding Member of the RAS (Moscow)

G. KHUBULAVA, D.Sc., Academician of RAS (Saint-Petersburg)

T. ULRICHS, MD, PhD (Germany) N. TAKAMURA, PhD, Professor (Japan)

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 14.09.2022 г. Формат $60 \times 84 \%$. Печ. л. 12,25. Печать офсетная. Тираж 500 экз. 3аказ № 207.

СОДЕРЖАНИЕ МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

ГИГИЕНА

Гигиеническая оценка телевизионной рекламы пищевых продуктов, направленной на детей Федоренко Е.В., Сычик С.И., Цыганков В.Г., Полянская Ю.Н., Пронина Т.Н., Гутич М.А., Андриевская Е.В., Карнакова М.Ю., Вершило Т.И., Езерская А.Ю., Филипповская Ж.А., Коваленко М.Ф., Зеленко А.В., Синякова О.К.
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ
Влияние пищевого субстрата и способа кормления на компонентный состав тела у пациентов с церебральным параличом Иванов Д.О., Завьялова А.Н., Новикова В.П., Гавщук М.В.,
Яковлева М.Н., Кликунова К.А
Любимова А.В., Червякова М.А., Матвеева Е.В., Курчикова Т.С., Гончар Н.Т28
Эпидемиологическая характеристика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в детской кардиохирургии
Набиева А.С., Асланов Б.И., Шилохвостова Е.М., Малашенко А.А., Забродская А.К
Радиобиология высокодозной стереотаксической лучевой терапии (научный обзор)
Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Канаев С.В., Тарков С.А., Арсеньев Е.А., Барчук А.А., Мельник Ю.С., Нефедов А.О., Новиков Р.В., Гагуа К.Э., Аристидов Н.Ю., Антипов Ф.Е., Мережко Ю.О., Зозуля А.Ю., Ильин Н.Д., Семилетова Ю.В., Рязанкина А.А
Особенности структуры микробиома верхних дыха- тельных путей амбулаторных и госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией
Мохов А.С., Азаров Д.В., Колоджиева В.В., Васильев К.Д., Лебедева Е.А., Цой Е.Р., Гостев В.В., Гончаров А.Е., Романов А.В., Асланов Б.И
Распространенность клинически подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среди работников медицинских организаций в Санкт-Петербурге (по данным КТ исследования органов грудной клетки)
Чащин М.В., Большакова Е.Г., Голик В.Е., Чащина Д.М., Беляев В.Р., Чащин В.П57
Транскраниальная электростимуляция в педиатрии: co- временные концепции
Евдокимова Н.В., Трухманов М.С
Особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции у пациентов, получавших медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в различные периоды повышения заболеваемости
Кузнецова О.Ю., Овакимян К.В., Панкратова О.Ю., Амбарцумян Р.В., Дранец В.С., Литвинова А.В
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ И СОЦИОЛОГИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Синдром сочетания злоупотребления психоактивны-
ми веществами, насилия и ВИЧ-инфекции/СПИДА
(SAVA) и ряд связанных с ним факторов у мужчин,
занимающихся сексом с мужчинами, в трех городах
Российской Федерации

БариноваА.Н., Лебедева А.А., Ладная Н.Н., Тайц Б.М.,	
Зайиева Е.Е., Плавинский С.Л.	80

CONTENTS MEDICAL SCIENCE

HYGIENE

Hygienic assessment of television food advertising targeted at children
Fedorenko E.V., Sychik S.I., Tsyhankou V.G., Polyanskaya Ju.N.,
Pronina T.N., Hutsich M.A., Andrievskaja E.V., Karnakova M.Ju., Viarshyla T.I., Ezerskaya A.Ju.,
Filipouskaya Zh.A., Kovalenko M.F., Zelenko A.V.,
Siniakova O.K
DIAGNOSIS, TREATMENT, EPIDEMIOLOGY, PREVENTION OF DISEASES
Influence of nutritional substrate and feeding method on component composition of the body in patients with cerebral palsy
Ivanov D.O., Zavyalova A.N., Novikova V.P., Gavshchuk M.V., Yakovleva M.N., Klikunova K.A
Retrospective analysis of colonization/infection by vancomycin-resistant enterococcus in a neonatal intensive care unit
Lubimova A.V., Chervyakova M.A., Matveeva E.V., Kurchikova T.S., Gonchar N.T
Epidemiological characteristics of healthcare associated infections in pediatric cardiac surgery
Nabieva A.S., Aslanov B.I., Shilohvostova E.M., Malashenko A.A., Zabrodskaya A.K
Radiobiology of high-dose stereotactic radiation therapy (review)
Arseniev A.I., Novikov S.N., Kanaev S.V., Tarkov S.A., Arseniev E.A., Barchuk A.A., Melnik Yu.S., Nefedov A.O., Novikov R.V., Gagua K.E., Aristidov N.Yu., Antipov F.E., Merezhko Yu.O., Zozulya A.Yu., Ilyin N.D., Semiletova Yu.V.,
Ryazankina A.A
Features of the microbiome structure of the upper respiratory tract of outpatient and ipatients with a new coronavirus infection
Mokhov A.S., Azarov D.V., Kolodzhieva V.V., Vasiliev K.D., Lebedeva E.A, Tsoy E.R, Gostev V.V., Goncharov A.E., Romanov A.V., Aslanov B.I
Prevalence of viral pneumonia COVID-19 among health care workers in the Saint-Petersburg (according to high resolution computed tomography data of the lungs)
Chashchin M.V., Bolshakova E.G., Golic V.E., Chashchina D.M., Belyaev V.R., Chashchin V.P
Transcranial electrostimulation in pediatrics: modern concepts (review)
Evdokimova N.V., Trukhmanov M.S. 65
Features of COVID-19 clinical course
in primary care patients during various periods of increased

PUBLIC HEALTH, ORGANIZATION AND SOCIOLOGY OF HEALTH CARE

Syndrome of substance abuse, violence and
HIV-infection/AIDS (SAVA) and some related
factors among men who have sex with men
in three cities in Russian
Federation
Barinova A.N., Lebedeva A.A., Ladnava N.N., Tavts B.M.,

morbidity

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА	CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS
Маркеры активации свертывания и показатели теста генерации тромбина на фоне осложненной беремен- ности	Coagulation activation markers and thrombin generation test results in complicated pregnancy
Власов В.С., Годзоева А.О., Кудряшова О.А., Козина О.В., Зазерская И.Е., Вавилова Т.В88	Vlasov V.S., Godzoeva A.O., Kudryashova O.A., Kozina O.V., Zazerskaya I.E., Vavilova T.V88
Взаимосвязь клинических проявлений системной красной волчанки от наличия или отсутствия антител к тироксину и трийодтиронину и тиреоидной патологии	Correlation of clinical manifestations of systemic lupus erythematosus from the presence or absence of antibodies to thyroxine and triiodothyronine and thyroid pathology
Емельянова О.И., Трофименко А.С., Русанова О.А98	Emelyanova O.I., Trofimenko A.S., Rusanova O.A98
ВНИМАНИЮ АВТОРОВ103	TO AUTHORS ATTENTION103

© ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_5

УЛК: 613.22:659.137.2(476)

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕЛЕВИЗИОННОЙ РЕКЛАМЫ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ, НАПРАВЛЕННОЙ НА ДЕТЕЙ

Е.В. Федоренко, С.И. Сычик, В.Г. Цыганков, Ю.Н. Полянская, Т.Н. Пронина, М.А. Гутич, Е.В. Андриевская, М.Ю. Карнакова, Т.И. Вершило, А.Ю. Езерская, Ж.А. Филипповская, М.Ф. Коваленко, А.В. Зеленко, О.К. Синякова

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены». Республика Беларусь, 220012, Минск, ул. Академическая, д. 8

Реферат

Введение. Продвижение «нездоровой» пищевой продукции является одним из вероятных этиологических факторов развития избыточной массы тела и ожирения у детей. Указанное обусловливает актуальность оценки экспозиции детского населения рекламой на национальном телевидении.

Цель. Изучение отдельных качественных и количественных характеристик телевизионной рекламы пищевых продуктов, направленной на детскую аудиторию.

Материалы и методы. Отобраны национальные телеканалы с максимальным телесмотрением среди детей, сформирована запись 320 часов эфира, с использованием методологии Всемирной организации здравоохранения проведено кодирование рекламных роликов и на основании общедоступной информации об ингредиентном составе и пищевой ценности рекламируемых продуктов — их профилирование.

Результаты и обсуждение. Объем воздействия телевизионной рекламы пищевых продуктов составляет 1/3 от всех роликов, при этом более половины из них согласно критериям Всемирной организации здравоохранения не рекомендуется к продвижению для детской аудитории. Выпуск в эфир такой рекламы повышался с 8:00 до 12:00 (32,2%). Среднее количество рекламных объявлений в целом составило 30,5 в час, из них не разрешенные к маркетингу — 16,7 в час, плотность их демонстрации на отдельных каналах — от 0,8 до 9,7 в час.

Заключение. Дети, составляя от 1,9 до 9,5% телеаудитории, подвергаются высокой экспозиции рекламой пищевой продукции, демонстрируемой на национальном телевидении, доля которой превалирует и достигает 29,9%. При этом 54,6% рекламируемых продуктов не соответствовали критериям приемлемости продвижения для детской аудитории, а частота демонстрации таких сообщений составляла в среднем 1,1 в час. Требуется совершенствование законодательства о маркировке пищевой продукции в части информации о содержании соли, добавленного сахара, насыщенных жиров. Методология изучения рекламы требует национальной адаптации в части дополнения отдельных категорий продуктов и определения их приемлемости в питании детей.

Ключевые слова: детское ожирение, пищевые продукты, социальные факторы риска здоровью, реклама и маркировка продукции.

Ввеление

Роль питания в сохранении здоровья человека является определяющей для обеспечения роста и развития молодого поколения, формирования высокого уровня здоровья, восстановления работоспособности, увеличения продолжительности жизни, повышения эффективности защиты организма человека от неблагоприятных условии при профессиональной деятельности и факторов среды обитания. Рациональное и сбалансированное питание в детском и подростковом возрасте является одним из важнейших условий, способствующих физическому и психическому развитию детей, предотвращает алиментарно-обусловленные заболевания, например, железодефицитную анемию и ожирение, а также снижает риск возникновения отсроченных патологий — болезней сердечно-сосудистой системы, ряда злокачественных новообразований и сахарного диабета 2 типа, формирующих основное бремя неинфекционных заболеваний (НИЗ).

В современной нутрициологии под здоровым понимается физиологически полноценное питание, которое обеспечивает развитие и поддержание здоровья с учетом энергетических, пластических, био-

химических потребностей организма и физической активности индивидуума, функциональную активность органов и систем, сопротивляемость к воздействию неблагоприятных факторов среды обитания на оптимальном уровне в различных условиях его жизнедеятельности, предотвращает недоедание, замедление роста, недостаточную или избыточную массу тела, дефицит или дисбаланс макро- и микронутриентов.

Указанная характеристика применима к рациону, а отнесение отдельных пищевых продуктов к здоровым или нездоровым в достаточной степени условно и основывается на ингредиентном составе, пищевой и энергетической ценности, их вкладе в структуру потребления с учетом национальных особенностей питания. На международном¹, региональном и страновом уровнях предложены подходы по профилированию или гигиеническому ранжированию пищевой продукции для определения предпочтительности их использования в здоровом

WHO Regional Office for Europe. Nutrient Profile Model. Available at. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/270716/Nutrient-children_web-new.pdf (accessed: 22.06.2022)

питании, что особенно актуально для продуктов, предназначенных для детского населения [1, 13].

Отдельные алиментарные факторы риска — высокое содержание натрия за счет поваренной соли, избыточная энергетическая ценность, ассоциированная с жирами, в первую очередь насыщенными, и добавленными сахарами, характерные для многокомпонентных пищевых продуктов промышленного производства, широко распространены в современной популяции и коррелируют с негативными тенденциями в состоянии здоровья как в глобальном масштабе, так и на региональном уровне.

В мире в 2016 г. у 213 млн детей регистрировалась избыточная масса тела, а число лиц с ожирением в возрасте 5—19 лет увеличилось более чем в 10 раз за 40 лет, достигнув 124 млн [11]. Распространенность указанных состояний в белорусской детской популяции составляет суммарно 11—29%, что является негативным прогностическим фактором для последующих возрастных периодов жизни, поскольку до 60% взрослого ожирения дебютирует в детском возрасте².

Национальные исследования свидетельствуют о дисбалансе основных макронутриентов в рационе детей — в рационах отдельных возрастных групп наблюдается дефицит полноценного белка и сложных углеводов, избыток жиров и простых сахаров [2]. При этом модели пищевого поведения формируются в детском возрасте под воздействием различных внешних и внутренних факторов и остаются приоритетными в последующие возрастные периоды [6].

В настоящее время получено большое количество доказательств, которые подтверждают логическую последовательность эффектов, связывающих рекламу пищевых продуктов питания с индивидуальными и популяционными показателями массы тела у детей [7], поэтому продвижение «нездоровой» пищевой продукции, является одним из вероятных этиологических факторов развития избыточной массы тела и ожирения у детей и может рассматриваться как важный объект гигиенических исследований.

Распространенность факторов риска развития НИЗ, в том числе связанных с питанием, регистрируемые уровни заболеваемости и смертности, связанные с указанной группой патологий в Республике Беларусь, обуславливают необходимость изучения отдельных социальных факторов, определяющих и способствующих реализации таких рисков.

В связи с указанным, актуальной является оценка экспозиции телевизионной рекламой детского населения с учетом национальных особенностей продвижения пищевой продукции.

Целью настоящего исследования являлось изучение отдельных качественных и количественных ха-

²Солнцева А.В. Социальные детерминанты детского ожирения / А.В. Солнцева, О.Ю. Загребаева // Медицинские новости. — 2013. — № 12. — С. 14—17. [Solntsava A.V. Social determinants of childhood obesity / A.V. Solntsava, O.Y. Zagrebaeva // Meditsinskie novosti = Medical news (Belarus), 2013, no. 12, pp. 14—17 (In Russian).

рактеристик телевизионной рекламы пищевых продуктов, направленной на детскую аудиторию.

Решались следующие задачи:

- определить общедоступные телевизионные каналы, характеризующиеся наибольшим телесмотрением среди детей старше 4 лет;
- оценить отдельные качественные и количественные характеристики телевизионной рекламы, направленной на детскую аудиторию;
- провести гигиеническое ранжирование (профилирование) рекламируемой пищевой продукции;
- дать гигиеническую оценку экспозиции детской субпопуляции телевизионной рекламой пищевой продукции.

Материалы и методы

Отбор телевизионных каналов для исследования с наибольшей детской аудиторией осуществлялся в соответствии с методологией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в разрезе национального обязательного общедоступного пакета³.

Для формирования соответствующей выборки рекламных роликов пищевой продукции с использованием программных средств, используемых для оценки телесмотрения национальным медиаизмерителем, были сформированы статистическая информация, круглосуточная цифровая запись эфира, в том числе рекламы, измеряемых телеканалов в сентябре-ноябре 2021 г. Всего было проанализировано 20 дней эфира отобранных телеканалов (по 2 будних и 2 выходных дня), составившего 320 часов эфирного времени с 6:00 до 22:00 и 6530 рекламных роликов.

Телевизионная реклама кодировалась с использованием инструментария BO3⁴. Предварительный анализ рекламных роликов, а также опыт Российской Федерации в аналогичных исследованиях [4] обусловили необходимость включения в национальное исследование дополнительных типов рекламируемых продуктов по сравнению с профилем BO3 — в связи с отсутствием категорий изучаемых пищевых продуктов в перечень были добавлены чай и кофе, алкоголь, а также некоторые непродовольственные товары. Было принято допущение, что продвижение чая и кофе, направленное на детское население, допускается.

Сбор информации об ингредиентном составе и пищевой ценности рекламируемых пищевых продуктов осуществлялся на основании соответствующих данных, размещенных на сайтах

 $^{^3}$ Об утверждении перечня телепрограмм, входящих в обязательный общедоступный пакет телепрограмм, и определении последовательности (очередности) их распространения: постановление Совета министров Республики Беларусь от 13 мая 2015 г. № 407. Available at.https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=C21500407 (дата обращения: 13.06.2022)

⁴Monitoring food and beverage marketing to children via television and the Internet 2017. A proposed tool for the WHO European Region. Available at. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/333956/food-children-TV-internet-en.pdf (accessed: 21.06.2022)

интернет-магазинов или производителей продукции. Данные оценивались по критериям приемлемости продвижения для детской телеаудитории согласно профилю BO3.

Информацию о рекламе, ее кодировании, а также ингредиентный состав, пищевую ценность пищевых продуктов, и их профилирование агрегировали в формате таблиц Excel.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета прикладных программ MS Excel 2016 и пакета STATISTICA 13.3. Для характеристики средней частоты демонстрации рекламы в час использованы медиана (Ме), интерквартильный размах [25;75] и 95 процентиль (95Р). Статистическую значимость различий между данными показателями в будние и выходные дни определяли при уровне значимости р <0,05 по U-критерию Манна-Уитни.

Результаты

Анализ национального обязательного общедоступного пакета телепрограмм, показал отсутствие специализированных детских каналов. В связи с этим, был оценен демографический профиль аудитории и отобраны пять каналов с максимальной долей телесмотрения возрастной группой 4—17 лет, которая составляла от 1,9 до 9,5% (медиана 2,3%)⁵. Каналы 1—4 в различных соотношениях осуществляют трансляцию информационных, познавательных и развлекательных программ, а также фильмов и спортивных мероприятий, 5-й канал специализируется на спортивном контенте.

Оценка телеэфира в целом показала относительно равномерное распределение рекламы в течение недели — в рабочие дни было продемонстрировано 3406 сообщений о товарах и услугах (52,2%), в выходные — 3124 ролика (47,8%). Указанное соотношение на отдельных каналах отличалось и составило от 37,2: 62,8% до 61,6:38,4%.

Реклама пищевых продуктов превалировала и составила почти треть (29,9%) всех проанализированных записей (рисунок 1), причем их количество практически не отличалось в рабочие и выходные дни — 30,8% и 29,0%, соответственно.



Рисунок 1. Распределение рекламных роликов по типу рекламируемых продуктов (все каналы, все дни)

Figure 1. Distribution of commercials by type of advertised product (all channels, all days)

Продвижение на анализируемых телеканалах иных категорий товаров (бытовая техника, одежда и обувь и другие), услуг (коммунальных, страховых), производителей различных видов продукции, в том числе пищевой, а также социальная реклама (безопасность, пропаганда здорового образа жизни и др.) составило в целом 12% рекламных сообщений, при этом информирование, связное с пандемией COVID-19 и вакцинацией — 2,4%.

Следует отметить, что количество роликов, содержащих рекламу пищевых продуктов, на каналах было неравномерным и находилось в диапазоне от 14 до 44,3% (рисунок 2).

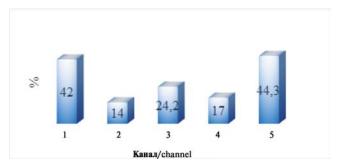


Рисунок 2. Доля рекламы пищевых продуктов на телеканалах (все дни)

Figure 2. Share of food and beverage advertising on TV channels (all days)

Качественный и количественный анализ контента показал, что наиболее часто рекламируемыми категориями пищевых продуктов во все дни являлись чай и кофе — 27,4%, частота демонстрации роликов, посвященных напиткам, в т.ч. сладким газированным составила 21,2%, на 3-м месте находились шоколад и сахаристые кондитерские изделия — 15,2%. За этими группами следовали кисломолочные продукты 14,8%. Иные категории продукции рекламировались с частотой от 0,1 до 5,6%. (рисунок 3, таблица 1). Хотелось бы отметить, что реклама пищевой продукции, для которой согласно критериям ВОЗ ограничений нет — свежих овощей и фруктов, а также мяса и рыбы, в анализируемый период в эфире отсутствовала. Также не демонстрировались ролики, посвященные молочным напиткам (включая молоко), энергетикам, сухим злаковым завтракам, свежеприготовленным или сухим макаронным изделиям и крупам, обработанным фруктам и овощам, а также соусам и заправкам. Оценка относительно критериев приемлемости для детской аудитории согласно рекомендациям ВОЗ выявили негативную картину — в целом только для 42,2% рекламируемых пищевых продуктов маркетинг, направленный на детей, был разрешен, более половины (54,6%) относились к запрещенным группам согласно международным подходам с учетом адаптации национального протокола исследования. В связи с отсутствием маркировки о содержании соли, от 5,4 до 9,7% продуктов не были классифицированы в отношении допустимости рекламы ВОЗ (рисунок 4).

⁵Отчеты ТВ // ЗАО «МедиаИзмеритель». Available at. https://mediameter.by (дата обращения: 17.06.2022)

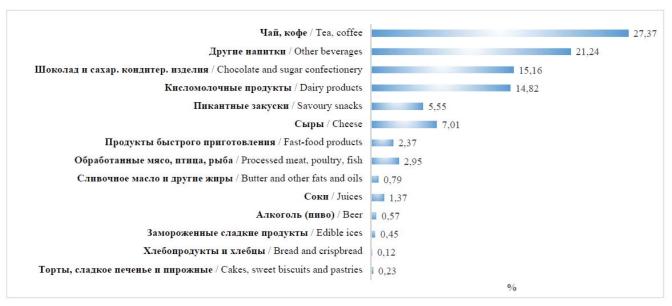


Рисунок 3. Пропорции рекламы пищевых продуктов по категориям согласно Модели профилей питательных веществ BO3

Figure 3. Proportion of food advertisements by category according to the WHO Nutrient Profile Model

Таблица 1. Типы рекламируемых пищевых продуктов

Table1. Types of advertised food products

Группа продуктов /	Канал / Channel									
Group of products	1			2		3		4		5
	N*	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Шоколад и кондитерские изделия из сахара / Chocolate and sugar confectionery	64	14	42	48,27	25	12,63	3	10	0	0,0
Торты, печенье и пирожные / Cakes, biscuits and pastries	0	0,0	0	0,0	2	1,01	0	0,0	0	0,0
Пикантные закуски / Savoury snacks	23	5,03	8	9,19	1	0,51			17	15,18
Coки / Juices	3	0,66	1	1,15	2	1,01	2	6,67	4	3,57
Другие напитки (включая газированные безалкогольные напитки) / Other beverages (including carbonated soft drinks)	103	22,54	6	6,89	19	9,6	5	16,67	55	49,11
Чай, кофе / Tee, coffee	113	24,73	16	18,39	84	42,42	0	0,0	29	25,89
Замороженные сладкие продукты / Edible ices	0	0,0	0	0,0	3	1,52	1	3,33	0	0,0
Йогурты, простокваша, сметана и другие подобные продукты / Yoghurts, sour milk and other similar foods	85	18,60	2	2,3	28	14,14	16	53,33	0	0,0
Сыры / Cheese	47	10,28	0	0,0	15	7,58	0	0,0	0	0,0
Готовые продукты, полуфабрикаты для быстрого приготовления и пищевые смеси / Ready-made and convenience foods and composite dishes	9	1,97	5	5,74	5	2,53	0	0,0	2	1,79
Сливочное масло и другие жиры, и масла / Butter and other fats and oils	6	1,31	0	0,0	1	0,51	0	0,0	0	0,0
Хлеб, хлебопродукты и хрустящие хлебцы / Bread, bread products and crisp breads	0	0,0	0	0,0	1	0,51	0	0,0	0	0,0
Обработанные мясо, птица, рыба, включая колбасу / Processed meat, poultry, fish and similar	4	0,87	7	8,04	12	6,06	3	10,0	0	0,0
Алкоголь (пиво) / Alcohol (beer)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	4,46
Bcero / Total	457	100	87	100	198	100	30	100	112	100

Примечание: * N — абсолютное число рекламных роликов.

Note:* N — absolute number of advertisements.



Рисунок 4. Доля телевизионной рекламы продуктов, запрещенных, разрешенных и не определенных в отношении маркетинга детям.

Figure 4. Proportion of television advertising of products forbidden, allowed and undefined in relation to marketing to children

Оценка временного распределения частоты рекламы неразрешенных к маркетингу пищевых продуктов в соответствии с профилем ВОЗ по ТВ-каналам во все дни в 2-х часовые интервалы показала, что на каналах 1-4 средний максимальный процент подобной рекламы (32,2%) приходится на 8:00-10:00 (16,9%) и 10:00-12.00 (15,3%), второй относительный подъем регистрировался с 18:00 до 20:00. (13,4%), минимальное количество таких роликов демонстрировалось в период 16.00-18:00.

Аналогичная тенденция сохранялась в рабочие и выходные дни, однако в субботу и воскресенье в утренние часы с 8:00 до 10:00 регистрировалась максимальная доля (19,4%) рекламы пищевой продукции, не рекомендованной для детей. На 5-м канале наблюдалась иная ситуация — более 50% рекламных роликов таких продуктов было продемонстрировано в вечернее время с 18:00 до 20:00.

Следует отметить, что в исследуемый период максимальный объем аудитории (прайм-тайм) и в будни, и в нерабочие дни наблюдался с 18:00 по 23.15, а зрительская активность в выходные по сравнению с рабочими днями в период 08:00—20:30 повышалась на 19,4—21,2%, что предполагает более широкий охват телезрителей, а также семейный просмотр⁶.

Анализ частоты распределения запрещенных к направленному на детей продвижению пищевых продуктов в целом продемонстрировал ее достаточно широкий диапазон по отдельным ТВ-каналам, который составил от 21,8 до 83,5%, при этом в выходные он был несколько выше и составил 56,9% против 52,7% в будние дни. На рисунке 5 представлены данные по среднему количеству рекламных объявлений в 1 ч, которые показывают, что частота рекламы пищевых продуктов, не рекомендованных к продвижению для детской телеаудитории, на исследованных каналах в целом превалирует.



Рисунок 5. Среднее количество демонстрируемых рекламных объявлений в час по всем пищевым продуктам и не разрешенным к маркетингу (все дни)

Figure 5. Average number of displayed advertisements per hour for all food products and products unallowed for marketing to children (all days)

Сравнительный анализ плотности демонстрации таких рекламных сообщений в рабочие и выходные дни свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий: медиана данного показателя по всем каналам в среднем составила в будние и нерабочие дни 1,1 сообщений в час, интерквантильный размах [0,2;1,8] и [0,6;1,5], 95P-3,2 и 2,7 сообщения в час, соответственно (U=11,5,Z=-0,1045,p=0,92).

Анализ побуждающих обращений, применяемых в рекламе пищевых продуктов, запрещенных согласно ВОЗ к маркетингу, направленному на детскую аудиторию, показал, что в 59,8% случаев использовалась их комбинация — например, наслаждение (удовлетворение) и новый вкус, аромат. Акцент на вкус продукта и статусность использовались в 11,0 и 4,6% роликов, соответственно.

В 13% коммерческих сообщений упоминались польза для здоровья или питание. Следует отметить, что в рекламе разрешенных для детского маркетинга продуктов в исследованной выборке такой способ продвижения не наблюдался, основной упор был сделан на комбинированные способы (44,4%) и вкус продукта (13,5%). Герои мультфильмов и бренд- персонажи в проанализированных роликах не использовались.

Оценка использованных в роликах визуальных образов и, соответственно, целевой аудитории «нездоровых» пищевых продуктов свидетельствует, что около половины рекламных сообщений (47,8%) не имело четкой возрастной направленности. Детям с учетом сюжета были адресованы 6,7% роликов, подросткам и взрослым — 43%, из них около половины — только лицам старше 18 лет.

Обсуждение

Продвижение — это любая форма коммерческой коммуникации, которая имеет целью повышение узнаваемости, привлекательности и/или приобретения товаров. Телевизионная реклама является одним из его видов и существенной составляющей, обуславливающей выбор пищевых продуктов. Экспозиция рекламой предполагает оценку двух элементов — охват целевой аудитории и частота воздействия. Важным компонентом

⁶Отчеты ТВ // ЗАО «МедиаИзмеритель». Available at. https://mediameter.by (дата обращения: 10.06.2022)

также являются методы побуждения покупки рекламируемой продукции, которые определяют их действенность 7 .

Информационная нутригенная среда — важный социальный фактор, ассоциированный с поведенческими рисками развития алиментарнозависимых НИЗ, который имеет особое значение в детском возрасте при формировании моделей пищевого поведения. Международными и национальными организациями в области здравоохранения вопрос регулирования рекламы пищевой продукции, направленной на детей, является одним из приоритетов создания здоровой пищевой среды [1].

Мета-анализ показал, что в краткосрочном периоде после экспозиции рекламой «нездоровых» пищевых продуктов их потребление у детей повышалось, составляя в среднем 30,4-60,0 ккал [14, 15]. Такое продвижение, ассоциированное как с просмотром on-line, так и через телевидение, имело более выраженный негативный эффект у детей с избыточным весом и ожирением [12]. Показано, что телевизионная реклама является предиктором потребления определенных пищевых продуктов у детей [14]. Установлена взаимосвязь между просмотром ими телерекламы и приверженностью рекламируемым брендам [8]. Имеются данные о «дозовых» зависимостях — положительной корреляции между длительностью просмотра рекламы пищевых продуктов с высокой калорийностью, низкой пищевой ценностью и распространенностью избыточной массы тела и ожирения у детей⁸.

Проведенное скрининговое национальное исследование свидетельствует об относительно высокой экспозиции детского населения телевизионной рекламой пищевой продукции. Среди 6 530 рекламных роликов, продемонстрированных на входящих в общедоступный пакет каналах с наибольшим телесмотрением детским населением, почти треть (29,9%) приходится на указанную группу товаров. При этом доля такой рекламы на отдельных телеканалах составляет от 14 до 44,3%. Указанная тенденция сопоставима с Российской Федерацией [4] и Казахстаном [5], где коммерческие сообщения о пищевых продуктах занимали в телеэфире первое ранговое место и составили 19,2 и 32,8%, соответственно. В Киргизской Республике такая реклама занимала 4 место в структуре исследованных роликов [3].

В Великобритании, с учетом законодательного регулирования в области продвижения пищевых продуктов, направленного на детей, указанные товары являются третьей по частоте рекламируемой продукцией — 11,9% от всех роликов [17]. Мультистрановое исследование в различных регионах мира, проведенное В.Кеlly с соавт. (2019), показало, что в 2008-2017 в среднем 23% телевизионной рекламы приходится на пищевые продукты.

На изученных национальных каналах чай и кофе, безалкогольные напитки, а также шоколад и сахаристый кондитерские изделия суммарно демонстрировались в 2/3 роликов (28,3, 21,1 и 16,6%, соответственно).

Оценка относительно критериев приемлемости рекламы для детской аудитории показала значительный объем (54,6%) рекламируемой пищевой продукции, им не соответствующей. Исследования, проведенные в Российской Федерации, Республике Казахстан и Киргизской Республике, также продемонстрировали негативный тренд — доля продуктов, не рекомендуемых для продвижения, ориентированного на детей, составляет около 60, 72,3 и 85%, соответственно [3-5]. Аналогичная тенденция была получена в исследовании В. Kelly и соавт. (2019), согласно которому наиболее часто рекламируемыми продуктами в 22 странах являлись безалкогольные напитки (15%), шоколад и кондитерские изделия (13% от всей рекламы). Данные Новой Зеландии продемонстрировали, что 68,5% рекламных сообщений содержат как минимум 1 продукт, не разрешенный к продвижению, направленному на детей согласно профилю ВОЗ [16].

На изученных национальных телеканалах в период с 8:00 до 12.00 демонстрировалась 1/3 рекламы таких продуктов. Среднее количество рекламных объявлений в 1 ч по всем пищевым продуктам составило 30,5, из них не разрешенные к маркетингу продукты демонстрировались суммарно 16,7 раз в час. Плотность включения таких коммерческих сообщений в эфир на отдельных каналах составляла 0,8 — 9,7 в час, причем частота их демонстрации в рабочие и будние дни статистические не отличалась и составила в среднем 1,1 ролик в час. В Российской Федерации частота включение в эфир не рекомендуемых для детского маркетинга пищевых продуктов составила от 2,3 до 9,1 роликов в час [4], на телевидении в Новой Зеландии — 9,1 в час [16], усредненная по 22 странам — 2,4 раза в час [9]. Указанное свидетельствует, что при общей негативной тенденции качественные и количественные характеристики коммерческого продвижения пищевых продуктов, направленного на детскую телеаудиторию, в отдельных регионах мира существенно различаются, но в целом такая экспозиция может достигать высоких значений.

Среди основных побуждающих обращений, используемых рекламодателями при продвижении разрешенных для детей согласно критериям ВОЗ пищевых продуктов, превалировали новизна (20,3%), вкус (13,5%) и наслаждение (каждый десятый ролик). В отношении запрещенных к маркетингу для детской аудитории продуктов заявления о пользе продукта для здоровья, использовались в 13% случаев, 1/10 часть роликов акцентировалась на вкусе, в 4,6% — на статусности. На казахстанском телевидении акцент в мотивации для потребителей приобрести продукт включал вкус (24,3%), удовольствие (16,0%), пользу для здоровья — (11,9%) [5]. В Киргизии вознаграждение, наслаждение и здоровье суммарно занимали 82% побудительных мотивов, использованных в рекламе не рекомендуемых для детей пищевых продуктов [3].

⁷A framework for implementing the set of recommendations on the marketing of foods and non-alcoholic beverages to children. World Health Organization. Available at. https://apps.who.int/iris/handle/10665/80148 (accessed: 10.06.2022)

⁸Lobstein T. Evidence of a possible link between obesogenic food advertising and child overweight / T. Lobstein, S. Dibb // Obes. Rev., 2005, vol. 6, no. 3, pp. 203–208. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2005.00191.x.

В государствах-членах Евразийского экономического союза (ЕАЭС), в которых исследовалась реклама пищевой продукции, направленная на детей, часть продукции (от 3,2 до 29,6%) не была классифицирована относительно приемлемости маркетинга в связи отсутствием на маркировке количества соли или добавленных сахаров, что, в прочем не противоречит действующему законодательству. Общим в указанных странах также является использование в продвижении «нездоровых» пищевых продуктов заявлений о пользе для здоровья, что может рассматриваться как недобросовестная реклама.

Сравнение исследований рекламы, проведенных в отдельных странах, показал некоторые различия в используемой методологии оценки. Например, кофе не включен в профиль питательных веществ ВОЗ и, по нашему мнению, требует дополнительного рассмотрения и четкого определения критериев приемлемости продвижения, направленного на детей. Согласно существующим рекомендациям и требованиям, данный продукт, обладая тонизирующими свойствами за счет кофеина, не попадая под установленное законодательством определение «энергетические (тонизирующие) напитки», не разрешен при производстве пищевой продукции для детского питания, в том числе детей дошкольного и школьного возраста⁹, а также не включается в нормы питания и буфетный ассортимент организованных детских коллективов¹⁰. В отдельных исследованиях [9,10] указанный продукт не оценивается в соответствии с профилем ВОЗ. Применение аналогичного подхода применительно к нашим данным показало, что реклама кофе составляет четверть от всех роликов пищевой продукции, а продуктов, запрещенных для ориентированного на детей продвижения -54,6%.

Использование данных национального медиаизмерителя (статистика и запись телеэфира) показало их релевантность протоколу исследования, рекомендованному ВОЗ. Наряду с существенной стандартизацией данных, снижением трудозатрат на сбор, формирование и обработку информации, эффективным для оценки рекламы пищевой продукции, направленной на детей, а также ее мониторинга может быть целый ряд показателей, которые формируются используемым при измерении телесмотрения программным обеспечением, например — общее и среднее время просмотра, эксклюзивный охват аудитории, демографические характеристики телезрителей и др. 11.

Кроме того, с учетом коллизий в части несоответствия отдельных нормируемых показателей пищевой ценности некоторых пищевых продуктов

(например, содержание жира и соли в колбасных изделиях для питания детей дошкольного и школьного возраста, допустимость выпуска сахаристых кондитерских изделий) критериям допустимости продвижения, направленного на детей, требуется либо коррекция национальных протоколов исследования рекламы, либо рассмотрение вопроса о пересмотре соответствующих нормативов в технических регламентах ЕАЭС [6].

Заключение

Проведенное национальное исследование является скрининговым, не охватывает весь телевизионный эфир, в том числе кабельное телевидение, не ставило целью изучение тенденций, закономерностей развития и функционирования рекламного рынка или сравнение отдельных рекламодателей или телеканалов. Очевидно, что продвижение пищевых продуктов подвержено влиянию ряда объективных факторов, в том числе культурных, общественных и экономических. Качественные и количественные характеристики рекламы товаров (в том числе пищевой продукции) и услуг, направленной на детей, на других каналах и телеэфира в целом с большой вероятностью будут иными. Тем не менее, проведенное исследование характеризует тенденцию в целом и содержит объективную информацию, полученную с использованием признанного международного инструментария, которая формирует основу для планирования соответствующих мер по созданию здоровой пищевой информационной среды.

Указанное позволяет сделать следующие выводы.

- 1. Дети, составляя от 1,9 до 9,5% телеаудитории, подвергаются высокой экспозиции рекламой пищевой продукции, демонстрируемой на национальном телевидении, доля которой превалирует и достигает 29,9%. При этом 54,6% рекламируемых продуктов не соответствовали критериям приемлемости относительно возможности продвижения для детской аудитории, а частота демонстрации таких сообщений составляла в среднем 1,1 в час как в будние, так и выходные дни.
- 2. Необходимо совершенствование методологии изучения рекламы пищевых продуктов, направленной на детей, ее национальная или региональная адаптация и установление соответствующих критериев для некоторых пищевых продуктов, например, кофе и кофейных напитков с сахаром.
- 3. Регулирование на уровне ЕАЭС требует дополнительного рассмотрения необходимым является вынесение на маркировку количественных значений о содержании соли, насыщенных жиров, добавленного сахара, а также анализ допустимых уровней содержания жира, соли и сахара в отдельных видах пищевой продукции для детского питания.
- 4. Необходимы разработка и законодательное закрепление специальных требований по регулированию продвижения, направленного на детей, в том числе рекламы пищевой продукции, для создания здоровой пищевой информационной среды.

Благодарности: авторы выражают благодарность сотрудникам отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России,

⁹О безопасности пищевой продукции: техн. регламент TP TC 021/2011. Available at. http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/tr/Pages/PischevayaProd.aspx (дата обращения: 22.06.2022)

¹⁰Об утверждении специфических санитарно-эпидемиологических требований: постановление Совета Министров Республики Беларусь 7 августа 2019 г. № 525.Available at. https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C21900525 &p1=1 (дата обращения: 07.06.2022)

¹¹Базовая терминология и статистики// ЗАО «МедиаИзмеритель». Available at. https://mediameter.by/pdf/Base_term. pdf (дата обращения: 20.06.2022)

доктору медицинских наук Балановой Юлии Андреевне и доктору медицинских наук Имаевой Асие Эмверовне за помощь в проведении исследования, Европейскому бюро ВОЗ и страновому офису ВОЗ в Беларуси, компании ЗАО «МедиаИзмеритель» за оказанное содействие, заведующему кафедрой эпидемиологии и микробиологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, доктору медицинских наук, профессору Наталье Дмитриевне Коломиец за помощь в подготовке статьи.

Источник финансирования: исследование выполнено в рамках сотрудничества с Европейским офисом Всемирной организации здравоохранения по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними.

Список литературы / References

- 1. Апробация алгоритма качественной и количественной оценки ингредиентного состава пищевых продуктов с целью их профилирования в зависимости от потенциального влияния на здоровье / Е.В. Федоренко, И.И. Кедрова, В.Г. Цыганков, Н.В. Цемборевич // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда», посвященной 95-летию санитарно-эпидемиологической службы Республики Беларусь (Минск, 30 сентября — 1 октября 2021 г.). — Минск: Изд. Центр БГУ, 2021. — С. 235–238. [Approbation of the algorithm for qualitative and quantitative assessment of the ingredient composition of food products for the purpose of their profiling depending on the potential impact on health / E.V. Fedorenko, I.I. Kedrova, V.G. Tsygankov, N.V. Tsemborevich // Sbornik materialov mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Zdorov'e I okruzhayushchaya sreda», posvyashchennoy 95-letiyu sanitarno-epidemiologicheskoy sluzhby Respubliki Belarus' (Minsk, 30 sentyabrya - 1 oktyabrya 2021 g.) = Collection of materials of the international scientific and practical conference «Health and the Environment» dedicated to the 95th anniversary of the sanitary and epidemiological service of the Republic of Belarus (Minsk, Sept. 30 — Oct. 1, 2021). Minsk: Ed. BSU Center, 2021, pp. 235-238. (In Russian)]
- 2. Гузик Е.О. Гигиеническая оценка домашнего питания школьников / Е.О. Гузик // Здравоохранение и медицинские науки — от области образования к профессиональной деятельности в сфере охраны и укрепления здоровья детей, подростков и молодежи: материалы V нац. конгр. по шк. и унив. медицине с междунар. участием, Москва, 10-11 окт. 2016 г. / Науч. центр здоровья детей, НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков. — M., 2016. — C. 79–82. [Guzik E. Hygienic estimation of nutrition of schoolchildren at home / E. Guzik //Zdravookhranenie I meditsinskie nauki — ot oblasti obrazovaniya k professional'noy deyatel'nosti v sfere okhrany I ukrepleniya zdorov'ya detey, podrostkov I molodezhi: materialy V natsional'nogo kongressa po shkol'noy I universitetskoy meditsine s mezhdunarodnym uchastiem, Moskva, 10-11 oktyabrya 2016 g. = Health care and medical sciences — from the field of education to professional activities in the field of protection and promotion of the health of children, adolescents and youth: materials of the V National Congress on School and University Medicine with International Participation (Moscow, 10-11 Oct. 2016). Moscow, 2016, pp. 79-82. (In Russian)]
- 3. *Маркетинговые* подходы в рекламе пищевых продуктов на кыргызском телевидении и риск развития

- детского ожирения (обзор литературы) / А.Г. Полупанов, А.А. Толебаева, И.С. Сабиров, А.Т. Алтымышева, Ю.А. Баланова, А.Э. Имаева, А.В. Концевая, Ј. Breda // Вестник КРСУ. 2020. Т. 20, № 5. С. 137—142. [*Marketing* approaches in food advertising on Kyrgyz television and the risk of childhood obesity (literature review) / A.G. Polupanov, A.A. Tolebaeva, I.S. Sabirov, A.T. Altymysheva, Yu.A. Balanov, A.E. Imaeva, A.V. Kontsevaya, J. Breda // Vestnik KRSU = Herald of KRSU, 2020, vol. 20, no. 5, pp. 137—142. (In Russian)]
- 4. *Маркетинг* продуктов питания и напитков на телевизионных каналах с детской аудиторией в Российской Федерации / Ю.А. Баланова, А.Э. Имаева, А.В. Концевая, А.В. Капустина, J. Jewell, Е. Boyland, J. Breda, О.М. Драпкина // Профилактическая медицина. 2018. Т. 21, № 5. С. 98—106. [*Food* and beverage marketing to children via television in the Russian Federation / Iu.A. Balanova, A.E. Imaeva, A.V. Kontsevaya, A.V. Kapustina, J. Jewell, E. Boyland, J. Breda, O.M. Drapkina // Profilakticheskaya Meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine, 2018, vol. 21, no. 5, pp. 98—106. (In Russian)]
- 5. Мониторинг ориентированного на детей маркетинга пищевых продуктов и напитков на телевидении в Казахстане: основные результаты 2019 г. Available at. https://apps.who.int/iris/handle/10665/346272 (Дата обращения: 12.06.2022) [Monitoring food and beverage marketing to children via television in Kazakhstan: key findings 2019. Available at. https://apps.who.int/iris/handle/10665/346271 (accessed: 12.06.2022) (In Russian)]
- 6. Федоренко Е.В. Информационная среда как фактор риска развития алиментарно-зависимых неинфекционных заболеваний / Е.В. Федоренко // Анализ риска здоровью — 2022. Фундаментальные и прикладные аспекты обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2022: материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2 т. / под ред. А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. — Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2022. — Т. 1. — С. 193—198. [Fedorenko E.V. The information environment as a risk factor for the development of diet-related noncommunicable diseases / Fedorenko E.V. // Analiz riska zdorov'yu — 2022. Fundamental'nye I prikladnye aspekty obespecheniya sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya. Sovmestno s mezhdunarodnoy vstrechey po okruzhayushchey srede I zdorov'yu RISE-2022: materialy XII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem = Health risk analysis — 2022. Fundamental and applied aspects of ensuring sanitary and epidemiological well-being of the population. Together with the International Meeting on Environment and Health RISE-2022: Proceedings of XII All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation. Perm, 2022, vol. 1, pp. 193-198. (In Russian)1
- 7. Kelly B. A Hierarchy of Unhealthy Food Promotion Effects: Identifying Methodological Approaches and Knowledge Gaps / B. Kelly, L. King MPsy, K. Chapman MND, E. Boyland, A.E. Bauman, L.A. Baur // American Journal of Public Health, 2015, vol. 105, no. 4, pp. e86—e95. DOI:10.2105/ajph.2014.302476.
- 8. *Kelly B*. Children's Exposure to Television Food Advertising Contributes to Strong Brand Attachments // B. Kelly, E. Boyland, L. King, A. Bauman, K. Chapman, C. Hughes // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2019, vol. 16, no. 13, art. 2358. DOI:10.3390/ijerph16132358.

- 9. *Kelly B*. Global benchmarking of children's exposure to television advertising of unhealthy foods and beverages across 22 countries // B. Kelly, S. Vandevijvere, SeeHoe Ng, J. Adams, L. Allemandi, L. Bahena-Espina et al. // Obesity Reviews. 2019, vol. 20, no. S2: Supplement: Future Directions in Obesity Prevention, pp. 116–128. https://doi.org/10.1111/obr.12840.
- 10. *Lavriša Ž*. Regulating children's exposure to food marketing on television: are the restrictions during children's programmes enough? / Ž. Lavriša, H. Hristov, B. Kelly, I. Pravst // Appetite. 2020, vol. 154, art. 104752. https://doi.org/10.1016/j. appet.2020.104752.
- 11. 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, pp. 2627–2642. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
- 12. Norman J. Sustained impact of energy-dense TV and online food advertising on children's dietary intake: a within-subject, randomised, crossover, counter-balanced trial / J. Norman, B. Kelly, A.-T. McMahon, E. Boyland, L.A. Baur, K. Chapman, L. King, C. Hughes, A. Bauman // Int J Behav-Nutr Phys Act., 2018, vol. 15, art. 37. https://doi.org/10.1186/s12966-018-0672-6.

- 13. *Nutrition* Criteria White Paper. Available at. https://eupledge.eu/wp-content/uploads/EU_Pledge_Nutrition_White_Paper.pdf (accessed: 15.06.2022)
- 14. *Russell S.J.* The effect of screen advertising on children's dietary intake: a systematic review and meta-analysis / S.J. Russell, H. Croker, R.M. Viner // Obesity Reviews, 2019, vol. 20, pp. 554–568.
- 15. Sadeghirad B. Influence of unhealthy food and beverage marketing on children's dietary intake and preference: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / B. Sadeghirad, T. Duhaney, S. Motaghipisheh, N.R.C. Campbell, B.C. Johnston // Obesity Reviews, 2016, vol. 17, no. 10, pp. 945—959. DOI: 10.1111/obr.12445.
- 16. *Vandevijvere S.* Unhealthy food advertising directed to children on New Zealand television: extent, nature, impact and policy implications / S. Vandevijvere, A. Soupen, B. Swinburn // Public Health Nutrition. 2017, vol. 20, no. 17, pp. 3029—3040. DOI:10.1017/S1368980017000775.
- 17. Whalen R. Children's exposure to food advertising: the impact of statutory restrictions / R. Whalen, J. Harrold, S. Child, J. Halford, E. Boyland // Health Promotion International. 2019, vol. 34, no. 2, pp. 227–235. https://doi.org/10.1093/heapro/dax044

Контакты: *Федоренко Екатерина Валерьевна,* Республика Беларусь, г. Минск, 220012, ул. Академическая, д. 8; e-mail: afedorenko71@mail.ru; тел.: +375-17-318-53-65.

Сведения об авторах:

Федоренко Екатерина Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по сопровождению практического санитарно-эпидемиологического надзора и работе с ЕЭК. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1240-1234, SPIN-код: 1395-9846.

Сычик Сергей Иванович — кандидат медицинских наук, доцент, директор Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены». ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5493-9799, SPIN-код: 7932-0521

Цыганков Василий Георгиевич — ведущий научный сотрудник лаборатории комплексных проблем гигиены пищевых продуктов. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2263-9959, SPIN-код: 5734-9237.

Полянская Юлия Николаевна — младший научный сотрудник лаборатории гигиены детей и подростков. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3883-1574, SPIN-код: 4973-9560.

Пронина Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, заведующий сектором международного сотрудничества и маркетинга. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0689-7368, SPIN-код: 5973-4791.

Гутич Мария Александровна — заведующий научно-организационным отделом. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4685-0070, SPIN-код: 7445-8492.

Aндриевская Eкатерина Bладимировна — химик лаборатории химии пищевых продуктов. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1879-709X, SPIN-код: 2593-8740.

Карнакова Марина Юрьевна — ведущий лаборант лаборатории химии пищевых продуктов. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3915-1688.

Вершило Татьяна Иосифовна — инженер 1-й категории группы информационных технологий и технического обслуживания. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6721-9291.

 $\it Eзерская \ \it Aнна \ \it HOрьевна -$ стажер младшего научного сотрудника. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8311-5839, SPIN-код: 1395-9846.

Филипповская Жанна Александровна, ведущий специалист.

Коваленко Марта Федоровна — лаборант лаборатории комплексных проблем гигиены пищевых продуктов. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1240-1234.

Зеленко Андрей Витальевич — кандидат медицинских наук, заведующий клинической лабораторией профилактической медицины. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6299-5969, SPIN-код: 4621-1637.

Синякова Ольга Комрадовна — научный сотрудник клинической лаборатории профилактической медицины. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4023-7881, SPIN-код: 1969-3028.

Материал поступил в редакцию 19.07.2022

Федоренко Е.В., Сычик С.И., Цыганков В.Г., Полянская Ю.Н., Пронина Т.Н., Гутич М.А., Андриевская Е.В., Карнакова М.Ю., Вершило Т.И., Езерская А.Ю., Филипповская Ж.А., Коваленко М.Ф., Зеленко А.В., Синякова О.К. Гигиеническая оценка телевизионной рекламы пищевых продуктов, направленной на детей // Профилактическая и клиническая медицина. — 2022. — N 3 (84). — C. 5—14. DOI: $10.47843/2074-9120_2022_3_5$

UDC: 613.22:659.137.2(476) ©North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 5.eng

HYGIENIC ASSESSMENT OF TELEVISION FOOD ADVERTISING TARGETED AT CHILDREN

E.V. Fedorenko, S.I. Sychik, V.G. Tsyhankou, Ju.N. Polyanskaya, T.N. Pronina, M.A. Hutsich, E.V. Andrievskaja, M.Ju. Karnakova, T.I. Viarshyla, A.Ju. Ezerskaya, Zh.A. Filipouskaya, M.F. Kovalenko, A.V. Zelenko, O.K. Siniakova

Scientific and Practical Centre of Hygiene. Republic of Belarus, 220012, Minsk, Akademicheskaya street, 8

Abstract

Introduction. The promotion of «unhealthy» food products is one of the likely etiological factors in the development of overweight and obesity in children. The above-mentioned factor makes relevant the necessity to assess the exposure of the children to the national TV advertising.

The aim of the study was to analyze some qualitative and quantitative characteristics of television food advertising targeting the children's audience.

Materials and methods. National TV channels with the highest children TV viewing figures were selected and a record of 320 hours of broadcasting was made. Commercials were coded and profiled based on publicly available information about the nutritional value of the advertised products, using the methodology of the World Health Organization.

Results and discussion. TV food commercials comprising 1/3 of all advertisements, and more than half of them are not acceptable for children according to the criteria of the World Health Organization. The broadcasting of such commercials intensifying from 8 a.m. to 12 p.m. (32.2%). The average number of commercials was 30.5 per hour, where unallowed for children's marketing were shown 16.7 times per hour. The demonstration density on the certain channels ranged from 0.8 to 9.7 times per hour.

Conclusion. Children, representing 1.9 to 9.5 percent of the TV audience, are highly exposed to the food advertising shown on national TV. The share of such advertising was predominant, reaching 29.9%, while 54.6% of the commercials did not meet the acceptability criteria. The frequency of such advertisements averaged 1.1 hours per hour. Food labelling legislation have to be improved in terms of adequate information on salt, added sugar and saturated fat. The methodology for studying advertising requires national adaptation in terms of addition of certain food categories and determining their acceptability in children's diets.

Key words: childhood obesity, food, social health risk factors, product advertising and labelling.

Contacts: Ekaterina Fedorenko, Republic of Belarus, 220012, Minsk, Academicheskaya-str., 8; e-mail: afedorenko71@mail.ru; tel.: 375-17-318-53-65.

Information about authors:

Ekaterina Fedorenko — MD, PhD, Associate Professor. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1240-1234, SPIN-code: 1395-9846. Sergej Sychik — MD, PhD, Associate Professor. Head of Scientific and Practical Centre of Hygiene. Republic of Belarus. OR-CID: http://orcid.org/0000-0002-5493-9799, SPIN-code: 7932-0521.

Vasili Tsyhankou —Senior Researcher, associate Professor, Laboratory of Laboratory of Integrated Food Hygiene Problems. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2263-9959, SPIN-code: 5734-9237.

Yulia Polyanskaya — junior researcher, laboratory of children and adolescents hygiene. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3883-1574, SPIN-code: 4973-9560.

Tatsiana Pronina — MD, PhD. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0689-7368, SPIN-code: 5973-4791.

Maryia Hutsich — head of department scientific organization. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4685-0070, SPIN- code: 7445-8492.

Ekaterina Andrievskaya — chemist of the laboratory of food chemistry. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-1879-709X, SPIN-code: 2593-8740.

Maryna Karnakova — leading laboratory assistant of the laboratory of food chemistry. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3915-1688.

Tatsiana Viarshyla — engineer of the information technology and technical service unit. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6721-9291.

Anna Ezerskaya — Junior research intern. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8311-5839, SPIN-code: 1395-9846.

Zhanna Filipouskaya — leading specialist, unit.

 ${\it Marta~Kovalenko-} \ {\it laboratory~of~Integrated~Food~Hygiene~Problems.~ORCID:~http://orcid.org/0000-0003-1240-1234.}$

Andrey Zelenko — MD, PhD, head of the clinical laboratory of preventive medicine. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6299-5969, SPIN-code: 4621-1637.

Olga Siniakova — research associate of the clinical laboratory of preventive medicine. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4023-7881, SPIN-code: 1969-3028.

Accepted 19.07.2022

Fedorenko E.V., Sychik S.I., Tsyhankou V.G., Polyanskaya Ju.N., Pronina T.N., Hutsich M.A., Andrievskaja E.V., Karnakova M.Ju., Viarshyla T.I., Ezerskaya A.Ju., Filipouskaya Zh.A., Kovalenko M.F., Zelenko A.V., Siniakova O.K. Hygienic assessment of television food advertising targeted at children // Preventive and clinical medicine. — 2022. — No. 3 (84). — P. 5–14 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_5.eng

© ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 15

УДК: 613.22:613.3:611.73:612.1/8

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. Гавщук, М.Н. Яковлева, К.А. Кликунова

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. Орофарингеальная дисфагия сопутствует маломобильным пациентам с церебральным параличом. Исследование компонентного состава тела у детей входит в стандарты оценки нутритивного статуса.

Цель: выявить особенности биокомпонентного состава тела пациента с дисфагией и без в разных возрастных группах, с разным способом кормления и различными пищевыми субстратами.

Материалы и методы. В одномоментном когортном ретроспективном многоцентровом исследовании с проспективной оценкой исходов у 810 детей с 3 лет до 18 проведена биоимпедансометрия. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statictics 26.

Результаты: Наиболее выраженные нарушения компонентного состава тела выявлены в группе подросткового и юношеского возраста (p<0,001), часто преобладание жировой над активной клеточной массой (p<0,001). При повышении уровня моторной активности по шкале GMFCS идет снижение активной клеточной массы и тенденция к нарастанию жировой массы в процентном отношении (p=0,077). Наиболее тяжелый нутритивный дефицит и утрата мышечной массы выявлена в группе детей старше 3-х лет с дисфагией, получающих формулы для искусственного вскармливания детей до года (p<0,001), с низким содержанием белка и низкой калорийностью (p<0,001). Пациенты с выраженным нутритивным дефицитом, получающие питание специализированными смесями для энтерального питания на основе глубоко гидролизованного белка с заменой части жирового компонента на среднецепочечные триглицериды демонстрировали снижение процента активной клеточной массы, но без явного преобладания жировой над активно клеточной массой.

Выводы: Оценка компонентного состава тела детей дает полную картину о проблемах нутритивного статуса. Биоимпедансометрия- неинвазивный и простой способ определения жировой, безжировой и активной клеточной массы тела. Необходимо правильно подбирать пищевой субстрат в соответствии с возрастом, наличием дисфагии и нутритивным статусом.

Ключевые слова: биоимпедансометрия; дети; детский церебральный паралич; дисфагия; гастростома; энтеральное питание.

Введение

Дисфагия — расстройство акта глотания, наиболее часто проявляющееся у пациентов с церебральным параличом, травматическим или органическим поражением центральной нервной системы. Дисфагия проявляется ощущением наличия препятствия нормальному прохождению проглатываемой пищи, ощущению или стойкому препятствию продвижения жидкости, твердой пищи или одновременно и того и другого от глотки до желудка.

Ротоглоточная (орофарингеальная) дисфагия рассматривается как затруднение в начале глотания в то время, как пищеводная — ощущение наличия препятствия прохождению пищи или жидкости от рта до желудка [13]. Глотание является сложным скоординированным процессом, который регулируется центром глотания, находящимся в продолговатом мозгу, а в средней и дистальной части пищевода мощным автономным перистальтическим рефлексом, который инициируется кишечной нервной системой, расположенной в стенке пищевода [13].

Наиболее часто орофарингеальной дисфагией страдают маломобильные пациенты со спастиче-

ской формой церебрального паралича, и уровнем моторной активности V по шкале больших моторных функций GMFCS [8, 9, 23, 32]. При этом явления дисфагии могут как прогрессировать по мере взросления пациента, так и уменьшаться при эффективных реабилитационных мероприятиях, правильном позиционировании пациента, выборе пищевого субстрата и степени его загущения. Нутритивный статус этих пациентов также имеет значительную вариабельность, в зависимости способа питания и наличия энтеральной поддержки [5—7, 14, 17, 25, 27].

Исследование компонентного состава тела у пациентов входит в стандарты оценки нутритивного статуса [20, 22, 33]. Методы его оценки разные: калиперометрия с определением толщины кожножировой складки над трицепсом нерабочей руки, измерение окружности плеча, расчёт окружности мышц плеча, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) и биоимпедансометрия [4, 15, 22, 26, 33, 34]. По данным калиперометрии и окружности мышц плеча судить о компонентном составе тела можно лишь косвенно. DXA может показать компонентный состав тела на определенном участке, где выполняется исследование и

имеет существенные недостатки: лучевую нагрузку и отсутствие стандартов для детей младше 4 лет. Оценить жировую массу у пациента этим методом можно только косвенно, т.к. ДХА выполняет расчет показателя жировой массы путем вычитания ее из массы клеток тела, которые она изучает фактически [4, 15]. Биоимпедансометрия — метод изучения состава тела, основанный на измерении электрической проводимости биологических тканей, позволяющий по измеренному импедансу (электрическому сопротивлению) оценить количественно различные компоненты состава тела: анализ жировой массы, тощей массы, активной клеточной массы и общего содержания жидкости в организме.

С помощью биоимпедансометрии можно проводить анализ и динамический контроль композиционных составляющих тела [34, 36—38, 42—45]. Было установлено, что биоимпедансометрия оценивает состав тела пациентов с церебральным параличом более точно, чем другие стандартные методы [22, 37, 38].

Современные представления о компонентном составе тела позволяют рассматривать костную, мышечную и жировую ткани как самостоятельные метаболически активные ткани организма [4, 39, 40], при этом важно соотношение жировой массы и активной клеточной массы. Последняя является частью тощей массы, состоит из мышц, органов, мозга и нервных клеток, т.е. отражает содержание в организме пул метаболически активных белковых тканей и зависит от возраста, роста, генетических особенностей.

Пониженные значения активной клеточной массы могут свидетельствовать о недостаточности белкового компонента питания или потере белка при длительной обездвиженности и хронических заболеваниях катаболической направленности [35, 37, 41—45]. Процентная доля активной клеточной массы — используется как коррелят двигательной активности. При пониженных значениях доли активной клеточной массы может служить маркером гиподинамии, а при повышенных значениях — высокого уровня метаболизма. Низкие значения доли активной клеточной массы часто указывают на наличие хронических заболеваний катаболической направленности [14, 26, 39, 41].

Цель: оценить биокомпонентный состав тела пациентов с церебральным параличом, с дисфагией и без, выявить особенности компонентного состава тела в разных возрастных группах, в зависимости от способа кормления, выбора пищевого субстрата при различных способах питания.

Методы

Дизайн исследования: одномоментное когортное ретроспективное многоцентровое исследование с проспективной оценкой исходов у пациентов с верифицированным диагнозом «детский церебральный паралич».

Критерии соответствия. Критерии включения: дети в возрасте от 3 до 18 лет с подтвержденным диагнозом церебральный паралич. Критерии невключения: дети с детским церебральным параличом до 3 лет, пациенты, которым вследствие психоэмоци-

онального возбуждения не удалось выполнить биоимпедансное исследование, а также дети старше 3 лет с ростом менее 95 см.

Критерии исключения не предполагались.

Условия проведения исследования

Исследование проведено в рамках НИР (номер гос учета НИОКТР AAAA-A18-118113090077-0 от 30.11.18) «Скрининг нутритивного статуса у детей с соматической, хирургической и неврологической патологией, возможности коррекции».

В исследование вошли дети, получавшие обследование и лечение в отделениях многопрофильного стационара согласно Стандартам оказания медицинской помощи по профилю госпитализации, вмешательств в лечение не проводилось, информированное согласие подписывалось при поступлении в клинику.

Также часть группы составили дети, находящиеся в детских домах инвалидов для детей с тяжелой неврологической патологией в рамках НИР (АААА-А18-118113090077-0), подписаны договора о сотрудничестве. Диетологический анамнез воспитанника детского дома инвалидов предоставлен педиатром учреждения (данные предыдущих обследований, выписные справки из стационаров, динамика физического развития, данные биоимпедансометрии, заполнены скрининговые анкеты).

В ходе исследования соблюдены нормы действующего законодательства, нормативных актов, регулирующих документов.

Продолжительность исследования

Группа детей с церебральным параличом из отделений многопрофильного стационара наблюдалась на протяжении 2015—2022 гг. Группа детей из детских домов наблюдалась на протяжении времени, оговоренном в договоре о сотрудничестве, с 2018 по 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Для оценки компонентного состава тела методом биоимпедансометрии использовался четырехэлектродный, с двойными боковыми четырехтоковыми и четырехтактными электродами портативный переносной аппарат Диамант Аист мини (Санкт-Петербург) с набором компьютерных программ для расшифровки данных. Дополнительных специфических факторов, действие которых в период исследования могли бы повлиять на выводы, не отмечено. Во время исследования нежелательных явлений в процессе и после проведения биоимпедансометрии не выявлено.

Основной показатель исследования

Распределение пациентов по доле жировой массы организма, уточнение процентного отношения детей с дефицитом активной клеточной массы в группах детей разных возрастных групп по классификации WHO, разных уровней моторной активности по шкале GMFCS [22,32], разных способов кормления.

Дополнительные исходы исследования

Оценить влияние пищевых субстратов (блендированного стола, энтерального питания на основе полимерной смеси, энтерального питания на основе полуэлементной смеси и смеси для детей раннего

возраста) на состояние жировой массы и активной клеточной массы.

Анализ в подгруппах

Для формирования подгрупп использовали критерии моторной активности по шкале GMFCS, способ питания: кормление с ложки, питание из рожка (бутылочки с соской) или зондовое питание через назогастральный зонд или гастростому.

Методы регистрации исходов

Диагноз церебральный паралич верифицирован в стационарных условиях всем пациентам. Тяжести течения основного заболевания определялась на основании шкалы GMFCS по уровню больших моторных функций. В группу детей GMFCS I вошли 20 детей, что составило 2,5% от всей выборки.

Группу детей GMFCS II составили 13 (1,5%) детей, GMFCS III — 29 (3,5%), GMFCS IV — 89 (11%) пациентов. Основную группу наблюдения составили 659 (81,5%) маломобильных детей GMFCS V уровня, из них 276 пациентов были с установленной дисфагией, получали питание через назогастральный зонд или гастростому.

Для определения значимых признаков, влияющих на компонентный состав тела, заполнялись диагностические карточки на каждого пациента с данными антропометрии (рост, масса, индекс массы тела), оценкой моторной активности, признаков дисфагии, способа питания и вида пищевого субстрата. Группе маломобильных детей рост определяли сегментарным способом, массу тела методом тарирования [22].

Дальнейшее сравнение групп проводилось по таким показателям биоимпедансометрии, как доля (процент) жировой массы, и доля (процент) активной клеточной массы, позволяющей оценить запасы и функциональную активность мышечной ткани, а также насыщенность мышечной ткани и тканей внутренних органов протеином, и диагностировать жировую дегенерацию тканей в ряде случаев.

При оценке компонентного состава тела суммарная масса жировых клеток в организме определяется как жировая масса. Процент содержания жира в организме мужчин и женщин несколько отличается. Средний диапазон доли жировой массы для мужчин от 10 до 20%, и ожирение диагностируют при превышении этого показателя более 30%.

У лиц женского пола нормы иные: 20-30% соответствуют нормальному содержанию жира в организме, а превышение более 40% соответствует ожирению.

Обращает на себя внимание группа детей с моторной активностью IV—V по GMFCS с превышением доли жировой массы более 50% от индивидуальной нормы. При этом, это дети, находящиеся в состоянии нутритивного дефицита, если оценивать стандартными методами, как типично развивающихся детей [16, 21, 24, 27]. Центильный коридор по индексу массы тела этой группы детей находился в зоне крайне низких величин [16, 21, 24, 27].

Активная клеточная масса является частью безжировой массы и зависит от возраста, роста, генетических особенностей, и состоит из мышц, органов, мозга и нервных клеток. Абсолютные нормы активной клеточной массы индивидуальны, а вот процентная доля ее в организме стандартизирована, и не зависит от возраста. Низкий показатель процентной доли активной клеточной массы может указывать на недостаточность питания. Идеальный показатель доли активной клеточной массы 50% - 56%.

Этическая экспертиза

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта».

Были получены письменные разрешения родителей (опекунов) или самого пациента в возрасте старше 15 лет о возможности проведения диагностических и антропометрических процедур перед исследованием. Все процедуры, проводимые в рамках настоящего исследования безопасны как для субъектов исследования, так и для исследователей, персонала подразделений, окружающей среды.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statictics 26. Описание количественных данных представлены в виде медианы (Ме) и квартилей Q1 и Q3 в формате Ме (Q1-Q3). Гипотеза о нормальности распределения проверялась критериями Шапиро—Уилка и Колмогорова—Смирнова. С целью обнаружения различий между выборками использовался критерий КраскеллаУоллиса, для апостериорных сравнений использовалась поправка Бонферрони. При уровне р<0,05 результаты считали статистически значимыми. Графическое представление данных выполнено с помощью программы Jamovi.

Результаты:

Формирование выборки исследования. Оценены данные компонентного состава тела у 810 детей. Все пациенты прошли стратификацию по возрастному диапазону в соответствии с классификацией Всемирной организацией здравоохранения, способу кормления, и выбранным вариантам пищевого субстрата.

Для выяснения наиболее уязвимой возрастной группы по нарушению нутритивного статуса мы оценили процентное соотношение жировой массы и активной клеточной массы в зависимости от возраста (таблица 1). Наибольшие нарушения в компонентном составе тела выявлены в группе второго детства, подросткового и юношеского возраста.

Йменно в эти возрастные диапазоны имеет место утрата мышечной массы в структуре процентной доли активной клеточной массы, с замещением последней на жировую массу. Эти явления можно классифицировать как пресаркопения [15,26].

Таблица 1. Показатели Жировой и Активной Клеточной Массы в % отношении в зависимости от возрастного периода

Table 1. Indicators of Fat and Active Cell Mass in% depending on the age

	Показатель / Indicator	%ЖМ / % Fat	%AKM / active cell mass in%	
	1. От 3 до 7 лет / from 3 to 7 years old	n=252	18,00 (16,00-22,00)	54,00 (51,00-55,00)
Возраст / Age	2. От 7,1 до 11,11 девочки/12,11 мальчики / from 7.1 years old to 11.11 girls / 12.11 boys	n=269	21,00 (15,00-33,50)	51,00 (44,00-55,00)
	3. С 12 лет до 18 девочки и с 13 до 18 юноши / from 12 to 18 years old girls and from 13 to 18 years old boys	n=289	17,00 (10,00–26,00)	52,00 (47,00-58,00)
p			<0,001 p ₁₂ =0,001 p ₂₃ <0,001	<0,001 p ₁₂ <0,001 p ₂₃ =0,013

Основные результаты исследования

Одной из версий изменений в нутритивном статусе явилась зависимость от способа приема пищи. Дети с церебральным параличом достаточно часто демонстрируют явления дисфагии. При этом есть

данные о корреляции шкал больших моторных функций GMFCS и способа принятия пищи EDACS [30]. Чем хуже мобильность, тем хуже способность глотать, что прогрессирует с нарушением мобильности и взрослением [7, 9, 14, 16, 17, 23, 30, 32].

Таблица 2. Показатели жировой и активной клеточной массы в % отношении в зависимости от способа кормления

Table 2. Indicators of Fat and Active Cell Mass in% depending on the feeding method

	Показатель / Indicator		%ЖМ / % Fat	%AKM / active cell mass in%		
	1. Сам с ложки / Eats from a spoon, swallows	n=509	18,00 (13,00-25,00)	53,00 (49,00-57,00)		
Способ	2. Зонд / Through a nasogastric tube	n=112	21,00 (16,00-31,00)	52,00 (45,00-55,00)		
кормления / Feeding method	3. Гастростома / Gastrostomy	n=164	18,50 (15,25–25,75)	53,00 (48,00-55,00)		
	4. Из рожка и соски / From feedbottle and nipple	n=24	26,00 (17,25–35,50)	46,00 (37,75-52,00)		
p			0,001 p ₁₂ =0,005	$<0,001$ $p_{12}=0,034$ $p_{14}=0,001$ $p_{34}=0,013$		

Дети, способные глотать самостоятельно и не испытывающие явных признаков дисфагии, чаще демонстрировали нормальный компонентный состав тела. Учитывая, что назогастральный зонд устанавливается при выраженных явлениях дисфагии, и, как правило, это дети с выраженным нутритивным дефицитом, в этой группе имеет значимое (р=0,001) отличие в процентной доле жировой массы, с преобладанием ее у детей с зондовым способ питания и тенденция к утрате активной клеточной массы (таблица 2). Тем не менее, именно в группе детей, способных глотать и питающихся с ложки, наибольший разброс данных процентного соотношения жировой массы, с превышением ее более 50% (рисунок 1). Таким образом, среди детей, которых кормят с ложки протертым столом, также есть пациенты с дисфагией, но продолжающие получать питание традиционным способом, поперхиваться и усугублять нутритивный дефицит.

Наиболее яркие изменения компонентного состава тела у детей стомированных и способных глотать, но из рожка. Снижение мышечной мас-

сы по данным процентного содержания активной клеточной массы в организме наблюдалась во всех группах (рисунок 2).

Прогрессивно утрачивается активная клеточная масса у детей, получающих питание из рожка. Эта группа пациентов как правило утратила, или не наработала навык еды с ложки, и несмотря на возраст, продолжает получать жидкое питание исключительно из рожка (бутылочки с соской), которое не дает необходимой калорийности и пищевой плотности.

Учитывая, что компонентный состав тела измерен пациентам старше 3,5 лет, питание из рожка получают пациенты с явлениями дисфагии разведенным водой протертым столом или формулами для искусственного кормления детей первого года жизни, что не соответствует необходимой по возрасту энергетической ценности и набору нутриентов для этих возрастных групп.

Группа детей, получающих питание из рожка демонстрировала дефицит активной клеточной массы (p<0,001) (таблица 2).

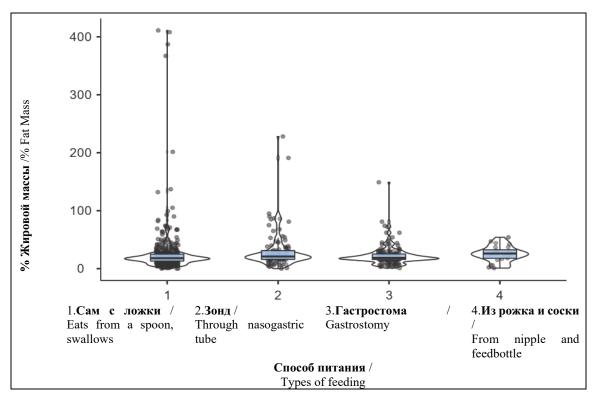


Рисунок 1. Показатели жировой массы в % отношении в зависимости от способа питания Figure 1. Fat Mass index in% depending on the type of nutrition

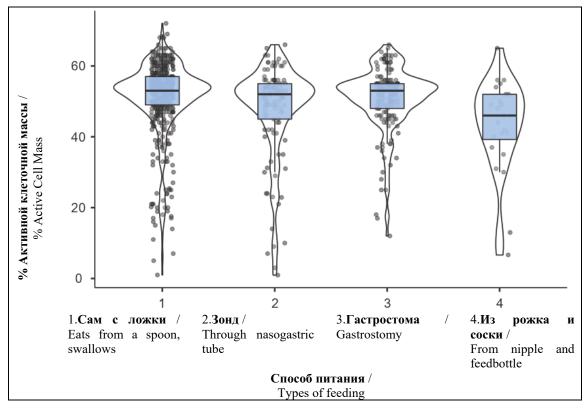


Рисунок 2. Показатели активной клеточной массы в % отношении в зависимости от способа питания Figure 2. Indicators of Active Cell Mass in% depending on the type of nutrition

Дополнительные результаты исследования

Мы оценили зависимость компонентного состава тела от качества пищевого субстрата, кото-

рый получали наши пациенты (таблица 3). Во всех группах имели место нарушения нутритивного статуса. Однако, компонентный состав тела детей

без явлений дисфагии, питающихся протертым столом, был близок к норме, с единичными отклонениями (рисунок 3). В группе детей, получающих энтеральное питание полимерными смесями наибольшие вариации компонентного состава тела (рисунок 3), но в среднем по группе процентное соотношение жировой массы и активной клеточной массы имело небольшие отклонения (таблица 3).

Пациенты, получающие питание специализированными смесями для энтерального питания на

основе глубоко гидролизованного белка с заменой части жирового компонента на среднецепочечные триглицериды демонстрировали снижение процента активной клеточной массы, но без явного преобладания жировой массы над активной клеточной массой (таблица 3). Надо отметить, что показаниями для назначения формул на основе глубоко гидролизованного белка является тяжелая нутритивная недостаточность или непереносимость молочного белка [21,22]

Таблица 3. Показатели жировой и активной клеточной массы в % отношении в зависимости от выбора пищевого субстрата

Table 3. Indicators of Adipose and Active Cell Mass in%, depending on the choice of food substrate

	Показатель / Indicator	%ЖМ / % Fat	%AKM / Active cell mass in%	
	1. Протертое / Blendered Food	n=312	18,00 (13,00-24,00)	54,00 (50,00-57,00)
	2. ЭП на цельном белке / Enteral nutrition, polymeric protein	n=344	19,00 (14,00–26,75)	52,00 (48,00-55,00)
Вид питания (пищевого субстрата) /	3.9П ГГБКМ+МСТ / Enteral nutrition, Elemental Protein and MCT	n=64	19,00 (15,00-32,50)	52,50 (44,25-56,00)
Type of Food Substrate	4. Протертый стол + смесь ЭП / Combination of Enteral and Blendered Nutrition	n=59	20,00 (15,00-30,00)	52,00 (45,00-55,00)
	5. Смесь для детей до года / Formula for Artificial Feeding of Babies	n=31	26,00 (19,00-49,00)	48,00 (33,00-53,00)
p			$<0,001$ $p_{15}<0,001$ $p_{25}=0,012$	$<0,001$ $p_{15}<0,001$ $p_{25}=0,026$ $p_{12}=0,015$

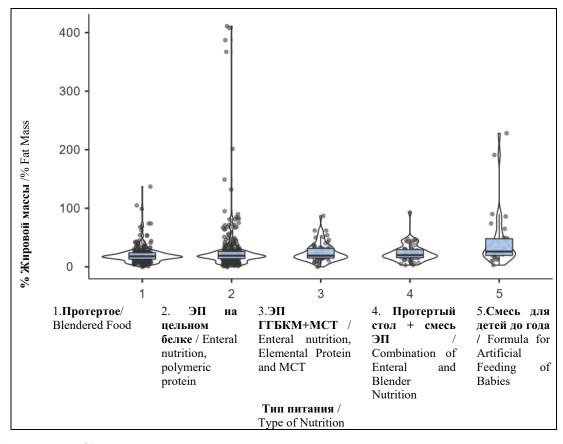


Рисунок 3. Показатели % жировой массы в зависимости от типа питания

Figure 3. Fat Mass in% depending on the type of nutrition

К сожалению, в нашей выборке были дети с выраженным дефицитом мышечной массы по данным активной клеточной массы, независимо от получаемого пищевого субстрата (рисунок 4). Наиболее тяжелый нутритивный дефицит и утра-

та мышечной массы выявлена в группе детей, получающих формулы для искусственного вскармливания детей до года, с низким содержанием белка и низкой калорийностью (рисунок 4).

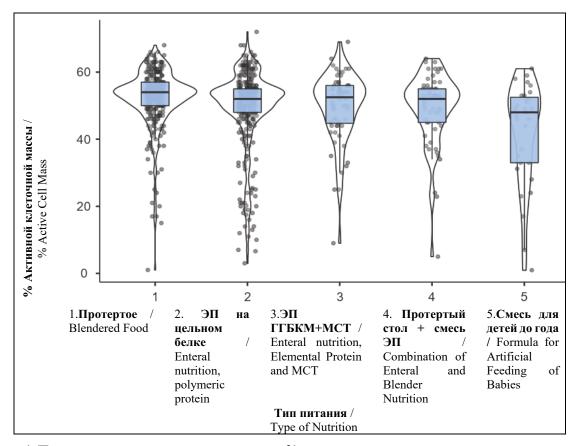


Рисунок 4. Показатели активной клеточной массы в % отношении в зависимости от типа питания Figure 4. Indicators of Active Cell Mass in% depending on the type of nutrition

Обсуждение

Компонентный состав тела пациентов с церебральным параличом по мере взросления изменяется [7, 14, 39, 48]. Заболевание не является прогрессирующим, однако, изменения в скелетной мускулатуре могут носить атрофический характер и прогрессировать, вызывая саркопенические изменения [14, 35, 40, 41, 46-50]. Мышечная масса человека является одним из компонентов соматического пула или депо белка в организме [18]. Известно, что мышечная масса пациента с церебральным параличом отличается от таковой у здоровых детей этой же возрастной группы меньшим объемом, а в процессе любого интеркуррентного заболевания быстро утрачивает свою функциональную активность [22, 26, 35, 41]. По сравнению со здоровыми сверстниками, для пациента с церебральным параличом с более глубоким поражением по шкале GMFCS характерно более высокое содержание жировой массы по данным биоимпедансометрии [48-50]. Дети с IV-V уровнем по шкале GMFCS имели более высокий процент жира в организме, а также более низкую активно клеточную и мышечную массу и ИМТ, чем контрольные группы типично развивающихся

детей и пациентов с ДЦП I-III уровнем по шкале GMFCS [40, 47–49]. При этом, ряд авторов указывает на удовлетворительный нутритивный статус пациента с церебральным параличом, способного жевать и глотать [7], в отличие от пациента с явлениями дисфагии.

В течение даже не тяжелого заболевания, при ослаблении аппетита, развиваются необратимые изменения в компонентном составе тела, уменьшается индекс массы тела, причем за счет именно мышечной, активной клеточной массы. Наиболее прогрессивно эти изменения происходят именно у маломобильной категории пациентов. Навык глотания при этом утрачивается, возникает необходимость в использовании дивайсов для питания пациентов, сначала возврат к рожку (сосочному питанию), а в последующем, при попадании в стационар к зондовому питанию [1, 52]. Периодическая постановка назогастрального зонда как мера купирования явлений дисфагии и нутритивного дефицита, особенно в период аспирационных пневмоний, не всегда приводит к должному результату. При длительном стоянии назогастрального зонда возможны тяжелые осложнения [31], утяжеление белково-энергетической недостаточности [3, 5, 7, 8], появляется необходимость гастростомирования пациента [3, 19, 28, 29, 51].

При необходимости зондового или гастростомного питания вопрос о пищевом субстрате встает очень остро [25, 31]. И если это ребенок маленький, еще недавно получавший смеси, то выбор родителей очевиден — возврат к ранее получаемым младенческим молочным формулам, т.е. не соответствующим возрасту малобелковым и низкокалорийным по отношению к массо- ростовым показателям питанию [10, 12, 31]. Несмотря на применение смесей, нутритивный дефицит усугубляется, утрачивается активная клеточная масса, прогрессивно атрофируется скелетная мускулатура, что ведет за собой еще большую утрату мобильности и способности к глотанию.

В более старшем возрасте родственниками используется протертый стол, который необходимо разводить водой до определенной вязкости и текучести [10, 12], чтобы было возможно вводить в небольшие отверстия гастростомы или зонда [11]. В стационарах отработаны методики энтерального питания данной категории пациентов [10, 12, 17], однако и при этом не всегда получается добиться целевых показателей удовлетворительного нутритивного статуса [2,9,21]. Важно в процессе кормления пациента быстро реагировать на изменения нутритивного статуса и компонентного состава тела, подбирать пищевой субстрат или смесь для энтерального питания, соответствующую настоящему в данным момент функциональному состоянию пищеварительной системы, способности к усвоению цельного белка и длинноцепочечных жиров, молочного сахаpa [2,5,17,18].

Выводы

Компонентный состав тела детей с церебральным параличом дефицитен как по жировой, так и по активной клеточной массе, что особенно выражено в группе подросткового и юношеского возраста. В этих возрастных группах наиболее часто выявляется преобладание жировой массы над активной клеточной массой. Наиболее тяжелый нутритивный дефицит и утрата мышечной массы выявлена в группе детей старше 3-х лет, получающих формулы для искусственного вскармливания детей до года, с низким содержанием белка и низкой калорийностью. Необходимо правильно подбирать пищевой субстрат в соответствии с возрастом и нутритивным статусом. Пациенты с выраженным нутритивным дефицитом, получающие питание специализированными смесями для энтерального питания на основе глубоко гидролизованного белка с заменой части жирового компонента на среднецепочечные триглицериды демонстрировали снижение процента активной клеточной массы, но без явного преобладания жировой над активно клеточной массой. Исследование продолжается.

Заявление о конфликте интересов

Работа выполнена в рамках НИР (номер гос учета НИОКТР АААА-А18-118113090077-0 от 30.11.18) «Скрининг нутритивного статуса у детей с соматической, хирургической и неврологической патологией, возможности коррекции». Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт инте-

ресов отсутствует. Статья написана на основании собственного исследования, и не финансировался спонсорами и не является частью гранта. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Список литературы / References

1. Анализ случаев гастростомии у детей по данным системы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге / А.Н. Завьялова, М.В. Гавщук, В.П. Новикова, Ю.В. Кузнецова, О.В.Лисовский, А.В. Гостимский, К.А. Кликунова, И.В. Карпатский, П.А. Крупцева // Вопросы диетологии. — 2021. — № 4 (11). С. 15-22. DOI: 10.20953/2224-5448-2021-4-15-22 [Analysis of cases of gastrostomia in children according to the data of the system of compulsory health insurance in Saint Petersburg / A.N. Zavyalova, M.V. Gavshchuk, V.P. Novikova, Yu.V. Kuznetsova, O.V. L.sovsky, A.V. Gostimsky, K.A. Klikunova, I.V. Karpatsky, P.A. Kruptseva // Vopr. dietol. =Nutrition. — 2021; — no. 11(4), pp. 15—22. DOI: 10.20953/2224-5448-2021-4-15-22. (in Russian)]

2. Возможности диетической коррекции хронической белково-энергетической недостаточности у детей с органическим поражением головного мозга / А.Н. Завьялова, И.П. Семенова, А.А. Алексеенко, А.И. Фенглер, О.В. Демидова // В сборнике: Актуальные вопросы педиатрии и перинатологии. Сборник работ, посвященный 35-летию ФГБУ «СЗФМИЦим. В.А. Алмазова». Санкт-Петербург. —

2015. — C. — 324-325. [Possibilities of dietary correction of chronic protein-energy deficiency in children with organic brain damage / A.N. Zavyalova, I.P. Semenova, A.A. Alekseenko, A.I. Fengler, O.V. Demidova // In the collection: Topical issues of pediatrics and perinatology. Collection of works dedicated to the 35th anniversary of the Federal State Budgetary Institution "North-Western Federal Medical Research Center named after A.I. V. A. Almazov. St. Petersburg, 2015, pp. 324-325. (in Russian)]

3. Возможности импортозамещения в паллиативной медицине / М.В. Гавщук, А.В. Гостимский, Г.О. Багатурия, О.В. Лисовский, А.Н. Завьялова, И.В. Карпатский, А.В. Косулин, И.А. Гостимский, Е.Е. Аладьева // Педиатр. — 2018. — № 1 (9). — С. 72-76. DOI: 10.17816/PED9172-76. [Import Substitution Possibilities in Palliative Medicine / M.V. Gavschuk, A.V. Gostimskii, G.O. Bagaturiya, O.V. Lisovskii, A.N. Zavyalova, I.V. Karpatskii, A.V. Kosulin, I.A. Gostimskiy, E.E. Aladjeva // Pediatr = Pediatrician (St. Petersburg). — 2018. — no. 1 (9). — pp. 72-76. doi: 10.17816/PED9172-76. (in Russian)]

4. Диагностические возможности применения двойной рентгеновской абсорбциометрии в клинической практике / О.В. Водянова, Ю.В. Дыдышко, А.П. Шепелькевич, Н.В. Карлович, А.С. Почкайло, Н.А. Васильева // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. — 2020. — № 2 (72). — С. 87-94. [Diagnostic possibilities of using double X-ray absorptiometry in clinical practice / O.V. Vodyanova, Yu.V. Dydyshko, A.P. Shepelkevich, N.V. Karlovich, A.S. Pochkailo, N.A. Vasilyeva // Lechebnoe delo: nauchno-prakticheskij terapevticheskij zhurnal = Medical business: scientific and practical therapeutic journal. — 2020. — No. 2 (72). — pp. 87-94. (in Russian)]

5. Диетическая коррекция хронической белково-энергетической недостаточности у детей с органическим по-

ражением головного мозга / А.Н. Завьялова, И.П. Семенова, А.А. Алексенко, А.И. Фенглер, О.В. Демидова // Вопросы питания. — 2015. — № S5 (84). — С. 41. [Dietary correction of chronic protein-energy deficiency in children with organic brain damage / A.N. Zavyalova, I.P. Semenova, A.A. Alekseenko, A.I. Fengler, O.V. Demidova // Voprosy pitaniya = Nutritional issues. — 2015. — No. S5 (84). — p. 41. (in Russian)]

- 6. Завьялова А.Н. Программный комплекс оценки физического развития и коррекции нутритивного статуса (энергоценности, потребностей в белке, жирах и углеводах) пациентов с церебральным параличом в зависимости от уровня двигательной активности / А.Н. Завьялова, С.А. Чуйнышена, О.А. Лузанова // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2020614472, 09.04.2020. Заявка № 2019667423 от 27.12.2019. [Zavyalova A.N. A software complex for assessing physical development and correcting nutritional status (energy content, requirements for protein, fats and carbohydrates) in patients with cerebral palsy, depending on the level of physical activity / A.N. Zavyalova, S.A. Chuynyshena, O.A. Luzanova // Certificate of registration of the computer program RU 2020614472, 04/09/2020. Application No. 2019667423 dated December 27, 2019. (in Russian)]
- 7. Завьялова А.Н. Нутритивный статус и проблемы при кормлении у детей с дисфагией и детским церебральным параличом, находящихся в разных социальных условиях / А.Н. Завьялова, В.П. Новикова, К.А. Кликунова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. № 2 (198). С. 21-29. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-21-29. [Zavyalova A.N. Nutritional status and feeding problems in children with dysphagia and cerebral palsy in different social settings / A.N. Zavyalova, V.P. Novikova, K.A. Klikunova // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2022;(2):21-29. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-21-29. (in Russian)]
- 8. Завьялова А.Н. Актуальность оценки и коррекции нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом / А.Н. Завьялова // Детская и подростковая реабилитация. 2019. -№ 4 (40). С. 29. [Zavyalova A.N. The relevance of assessing and correcting the nutritional status in children with cerebral palsy / A.N. Zavyalova // Detskaya i podrostkovaya reabilitaciya = Children's and adolescent rehabilitation. 2019. No. 4 (40). P. 29. (in Russian)]
- 9. *Завьялова А.Н.* Physical development, nutritional status and gastroenterological problems in children with cerebral palsy / А.Н.Завьялова, А.В. Гостимский, А.А. Афанасьева // Clinical Nutrition ESPEN. 2019. Т. 38. № \$1. С. \$106. DOI: 10.1016/\$0261-5614(19)32760-8. (in Russian)]
- 10. Завьялова А.Н. Питание детей с неврологической патологией / А.Н. Завьялова // Медицина: теория и практика. 2019. № 1 (4). С. 42-51. [Zavyalova A.N. Nutrition of children with neurological pathology / A.N. Zavyalova // Medicina: teoriya i praktika = Medicine: theory and practice. 2019. No. 1 (4). pp. 42-51. (in Russian)]
- 11. *Изучение* оптимального диаметра питательной трубки для энтерального питания в модельном эксперименте / М.В. Гавщук, К.А. Кликунова, А.Н. Завьялова, О.В. Лисовский, А.В. Гостимский, И.А. Лисица, Б.А. Селиханов, А.М. Бармасова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. № 1 (197). С. 80-86. [*Study* of the feeding tube optimal diameter for enteral nutrition in a model experiment / M.V. Gavshchuk, K.A. Klikunova, A.N. Zavyalova, O.V. Lisovskii, A.V. Gostimskii, I.A. Lis-

- itsa, B.A. Selikhanov, A.M. Barmasova // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2022; no. 1 (197), pp.80-86. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-80-86. (in Russian)]
- 12. Как осуществлять питание детей с органическим поражением головного мозга, не способных есть самостоятельно? / А.Н. Завьялова, О.В. Лисовский, А.В. Гостимский, И.В. Карпатский, В.В. Погорельчук, И.П. Семенова, А.Н. Борисенко, А.А. Алексеенко // В сборнике: Традиции и инновации петербургской педиатрии. Сборник трудов научно-практической конференции. Под редакцией А.С. Симаходского, В.П. Новиковой, Т.М. Первуниной, И.А. Леоновой. — 2017. — С. 122-129. [How to feed children with organic brain damage who are unable to eat on their own? / A.N. Zavyalova, O.V. Lisovsky, A.V. Gostimsky, I.V. Karpatsky, V.V. Pogorelchuk, I.P. Semenova, A.N. Borisenko, A.A. Alekseenko // In the collection: Traditions and innovations of St. Petersburg pediatrics. Collection of works of the scientific-practical conference. Edited by A.S. Simakhodsky, V.P. Novikova, T.M. Pervunina, I.A. Leonova. — 2017. —p. 122-129. (in Russian)]
- 13. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов, Т.Л.Лапина, А.А. Шептулин, О.А. Сторонова, Д.Н. Андреев // РЖГГК он- лайн www.gastro-j.ru (Дата обращения 24.02.22) [Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of dysphagia. / V.T. Ivashkin, I.V. Mayev, A.S. Trukhmanov, T.L. Lapina, A.A. Sheptulin, O.A. Storonova, D.N. Andreev // RZHGGK online www.gastro-j.ru (Accessed 24.02.22). (in Russian)]
- 14. *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; №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. Kurenkov // Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics. 2020, № 19 (2), pp/ 107—115. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2103. (in Russian)]
- 15. *Лучевые* методы диагностики саркопении / В.Л. Масенко, А.Н. Коков, И.И. Григорьева, К.Е. Кривошапова // Исследования и практика в медицине. 2019 № 6(4). С.127-137. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-13. [*Radiology* methods of the sarcopenia diagnosis / V.L. Masenko, A.N. Kokov, I.I. Grigoreva, K.E. Krivoshapova // Issledovaniya i praktika v medicine = Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019. № 6(4), pp. 127-137. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-13. (in Russian)]
- 16. *Нутритивный* статус пациентов с детским церебральным параличом и сопутствующей белково энергетической недостаточностью / Л.А. Пак, А.П. Фисенко, Л.М. Кузенкова, С.Г. Макарова, Т.Р. Чумбадзе // Детская реабилитация. -2020. № 2 (1). С. 13-29. DOI: 10.36711/2686-7656-2020-2-1-5-12 [*Nutritional* status of patients with cerebral palsy and concomitant protein-energy malnutrition / L.A. Pak, A.P. Fisenko, L.M. Kuzenkova, S.G. Makarova, T.R. Chumbadze // Detskaya reabilitaciya = Children's rehabilitation, 2020, no. 2 (1). pp. 13-29. DOI: 10.36711/2686-7656-2020-2-1-5-12. (in Russian)]
- 17. Особенности нутритивной поддержки и ухода за пациентами с гастростомой / А.В. Гостимский, М.В. Гавщук, А.Н. Завьялова, И.М. Барсукова, А.А. Найденов, И.В. Карпатский, А.А. Петросян, О.В. Лисовский // Медицина: теория и практика. 2018. № 2 (3). С. 3-10.

[Features of nutritional support and care for patients with gastrostomy / A.V. Gostimsky, M.V. Gavshchuk, A.N. Zavyalova, I.M. Barsukova, A.A. Naidenov, I.V. Karpatsky, A..A. Petrosyan, O.V. Lisovsky // Medicine: theory and practice = Medicine: theory and practice. — 2018. — No. 2 (3). — pp. 3- 1. (in Russian)]

18. Парентеральное и энтеральное питание [Электронный ресурс]: национальное руководство / Подред. М. Ш. Хубутия, Т. С. Поповой, А. И. Салтанова. — М. — ГЭОТАРМедиа, 2015. — http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433874.html. Дата обращения 26.01.2022 [Parenteral and enteral nutrition [Electronic resource]: national guidelines / Ed. M. Sh. Khubutia, T. S. Popova, A. I. Saltanova. — М.: GEOTARMedia, 2015. Parenteral and enteral nutrition [Electronic resource]: national guidelines / Ed. M. Sh. Khubutia, T. S. Popova, A. I. Saltanova. — M.: GEOTARMedia, 2015. Accessed 26.01.2022 .(in Russian)]

19. Перспективы импортозамещения для паллиативной помощи при дисфагии / М.В. Гавщук, А.В. Гостимский, И.М. Барсукова, Г.О. Багатурия, О.В. Лисовский, А.Н. Завьялова // В сборнике: Проблемы городского здравоохранения. Сборник научных трудов. Под редакцией Н.И. Вишнякова. — Санкт-Петербург. — 2019. — С. 206-209. [Prospects for import substitution for palliative care for dysphagia / M.V. Gavshchuk, A.V. Gostimsky, I.M. Barsukova, G.O. Bagaturia, O.V. Lisovsky, A.N. Zavyalova // In the collection: Urban Health Problems. Collection of scientific papers. Edited by N.I. Vishnyakova. — St. Petersburg, 2019. — pp. 206-209. (in Russian)]

20. Перфилова О. В. Методы оценки нутритивного статуса у детей с церебральным параличом / О.В. Перфилова, Е.Б. Храмова, А.В. Шайтарова // Вестник СурГУ Медицина. — 2018. — № 2. С. 8-11. [Perfilova OV. Methods for assessing nutritional status in children with cerebral palsy / O.V. Perfilova, E.B. Khramova, A.V. Shaitarova // Vestnik SurGU. Medicina = Bulletin of SURGU. The medicine, 2018, no.2, pp.8-11. URL: https://surgumed.elpub.ru/jour/article/view/131/132(in Russian)]

21. 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, Е.В. Павловская, А.В. Келейникова, Т.В. Строкова // Детская и подростковая реабилитация. — 2021. — № 1 (44). — С. 30-39. [Indicators of nutritional status in children with cerebral palsy in IV-V classes of GMFCS motor activity / H.E. Titova, N.N. Taran, I.A. Matinyan, E.V. Pavlovskaya, A.V. Keleinikova, T.V. Strokova // Detskaya i podrostkovaya reabilitaciya = Child and adolescent rehabilitation, 2021, no. 1 (44). pp. 30-39. (in Russian)]

22. Принципы нутритивной поддержки у детей с детским церебральным параличом / Т.В. Строкова, А.А. Камалова, А.Н. Завьялова, Н.Н. Таран, Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, В.И. Гузева, В.П. Новикова, М.М. Гурова, М.В. Гавщук, С.В. Бельмер, А.И. Хавкин // В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XXVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Техническая подготовка к изданию осуществлена д.м.н. С.В. Белмер и к.м.н. Т.В. Гасилина. — 2021. — С. 290-335. [Principles Of Nutritive Support In Children With Children's Cerebral Paralysis. / T.V. Strokova, A.A. Kamalova, A.N. Zavyalova, N.N. Taran, D.O. Ivanov, Yu.S. Aleksandrovich, V.I Guzeva, V.P. Novikova, M.M. Gurova, M.V. Gavshchuk, S.V. Belmer, A.I. Khavkin // V sbornike: Aktual'nye problemy abdominal'noj patologii u detej. Materialy

HKHVIII Kongressa detskih gastroenterologov Rossii i stran SNG. = In the collection: Actual problems of abdominal pathology in children. Materials of the XXVIII Congress of Pediatric Gastroenterologists in Russia and the CIS. Technical preparation for publication was carried out by Dr. med. S.V. Belmer and Ph.D. T.V. Gasilin, 2021,pp. 290-335.) (in Russian)]

23. Проблемы в приеме пищи и нутритивный статус паллиативных детей с детским церебральным параличом, госпитализированных в многопрофильный педиатрический стационар / А.Н. Завьялова, М.В. Гавщук, А. Афанасьева, С.А. Чуйнышена, О.А. Лузанова // В сборнике: Современная медицина новые подходы и актуальные исследования. сборник материалов международной научно-практической конференции, посвященной 30-летнему юбилею Медицинского института ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет». Грозный. — 2020 — С. 206-210. [Problems in food intake and nutritional status of palliative children with cerebral palsy hospitalized in a multidisciplinary pediatric hospital / A.N. Zavyalova, M.V. Gavshchuk, A. Afanaseva, S.A. Chuynyshena, O.A. Luzanova // In the collection: Modern medicine, new approaches and current research. collection of materials of the international scientific and practical conference dedicated to the 30th anniversary of the Medical Institute of the Chechen State University. Grozny, 2020. pp. 206-210. (in Russian)]

24. Ситникова Е.П. Белково-энергетическая недостаточность у детей с детским церебральным параличом / Е.П. Ситникова, И.А. Леонтьев, Н.Г. Сафонова // Вопросы детской диетологии. — 2016. — № 14(2). — С. 24-28. DOI: 10.20953/1727-5784-2016-2-24-28 [Sitnikova E.P. Protein-energy deficiency in children with cerebral palsy / E.P. Sitnikova, I.A. Leontiev, N.G. Safonova // Voprosy detskoj dietologii = Questions of children's dietology, 2016, no. 14 (2). pp. 24-28. DOI: 10.20953/1727-5784-2016-2-24-28. (in Russian)]

25. Сравнение устойчивости различных материалов гастростомических трубок к воздействию повреждающих факторов в модельном эксперименте in vitro / М.В. Гавщук, И.М. Зорин, П.С. Власов, О.В. Лисовский, А.В. Гостимский, З.М. Саркисян, А.Н. Завьялова, А.В. Кабанов, Ю.В. Кузнецова, И.В. Карпатский, И.А. Лисица // Педиатр. — 2021. — № 5 (12). — С. 47-52. [Comparison of the resistance of various materials of gastrostomy tubes to the effects of damaging factors in a model experiment in vitro / M.V. Gavshchuk, I.M. Zorin, P.S. Vlasov, O.V. Lisovsky, A.V. Gostimsky, Z.M. Sarkisyan, A.N. Zavyalova, A.V. Kabanov, Yu.V. Kuznetsova, I.V. Karpatsky, I.A. Lisitsa // Pediatr = Pediatrician. — 2021. — No. 5 (12). — pp. 47-52. (in Russian)]

26. Способ диагностики саркопении / А.Н. Завьялова, В.П. Новикова, К.А. Кликунова, М.В. Гавшук, О.В. Лисовский // Заявка№ 2022000012 от 28.02.2022 [Method for diagnosing sarcopenia / A.N. Zavyalova, V.P. Novikova, K.A. Klikunova, M.V. Gavshchuk, O.V. Lisovskii // Application No. 2022000012 dated February 28, 2022. (in Russian)]

27. Физическое развитие и выраженность белково-энергетической недостаточности у детей с детским церебральным параличом / А.Н. Завьялова, В.П. Новикова, И.Ю. Чуракова, С.А. Чуйнышена, Д.П. Турун, О.А. Лузанова, Е.А. Ефет, А.А. Пак // Профилактическая и клиническая медицина. — 2022. — № 1 (82). — С. 42-52. [Physical development and severity of protein-energy deficiency in children with cerebral palsy / A.N. Zavyalova, V.P. Novikova, I.Yu. Churakova, S.A. Chuynyshena, D.P. Turun, O.A. Luzanova, E.A. Efet, A.A. Pak // Profilakticheskaya i klinicheskaya

medicina = Preventive and clinical medicine. — 2022. — No. 1 (82). — pp. 42-52. (in Russian)]

- 28. *Хирургические* методы коррекции дисфагии у взрослых паллиативных больных по данным системы ОМС / М.В. Гавщук, О.В. Лисовский, А.В. Гостимский, А.А. Найденов, А.Н. Завьялова, А.А. Петросян, И.В. Карпатский, И.А. Лисица, Т.А. Никольская // Медицина и организация здравоохранения. 2021. № 2 (6). С. 21-26. [*Surgical* methods for the correction of dysphagia in adult palliative patients according to the CHI system / M.V. Gavshchuk, O.V. Lisovsky, A.V. Gostimsky, A.A. Naydenov, A.N. Zavyalova, A.A. Petrosyan, I.V. Karpatsky, I.A. Lisitsa, T.A. Nikolskaya // Medicina i organizaciya zdravoohraneniya = Medicine and healthcare organization. 2021. No. 2 (6). pp. 21-26. (in Russian)]
- 29. Чрезкожные эндоскопические гастростомы: возможность импортозамещения в паллиативной медицине / А.В. Гостимский, М.В. Гавшук, Г.О. Багатурия, А.А. Найденов, А.В. Косулин, А.Н. Завьялова, И.В. Карпатский, И.А. Гостимский // Альманах Института хирургии им. А.В.Вишневского. 2018. № 1. С. 324. [Percutaneous endoscopic gastrostomy: the possibility of import substitution in palliative medicine / A.V. Gostimsky, M.V. Gavshchuk, G.O. Bagaturia, A.A. Naydenov, A.V. Kosulin, A.N. Zavyalova, I.V. Karpatsky, I.A. Gostimskiy // Al'manah Instituta hirurgii im. A.V.Vishnevskogo = Almanac of the Institute of Surgery. A.V. Vishnevsky. 2018. No. 1. P. 32. (in Russian)]
- 30. *Шалькевич Л.В.* Детский церебральный паралич: использование современных классификационных систем / Л.В. Шалькевич // Медицинские новости. 2021. № 1 (316). С. 19-23. [*Shalkevich L.V.* Cerebral palsy: the use of modern classification systems / L.V. Shalkevich // Medicinskie novosti = Medical news, 2021, no. 1 (316), pp. 19-23. (in Russian)]
- 31. Энтеральное питание в паллиативной медицине у детей / А.Н. Завьялова, А.В. Гостимский, О.В. Лисовский, М.В. Гавщук, И.В. Карпатский, В.В. Погорельчук, А.В. Миронова // Педиатр. 2017. № 6 (8). С. 105-113. DOI: 10.17816/PED86105-113 [Enteral nutrition in palliative medicine in children / A.N. Zavyalova, A.V. Gostimsky, O.V. Lisovsky, M.V. Gavshchuk, I.V. Karpatsky, V.V. Pogorelchuk, A.V. Mironova // Pediatr = Pediatrician. 2017. No. 6 (8). S. 105-113. DOI: 10.17816/PED86105-113. (in Russian)]
- 32. *García Ron*, A., González Toboso, R. M., Bote Gascón, M., de Santos, M. T., Vecino, R., & Bodas Pinedo, A.. Nutritional status and prevalence of dysphagia in cerebral palsy: Usefulness of the Eating and Drinking Ability Classification System scale and correlation with the degree of motor impairment according to the Gross Motor Function Classification System. Estado nutricional y prevalencia de disfagia en parálisis cerebral infantil. Utilidad del cribado mediante la escala Eating and Drinking Ability Classification System y su relación con el grado de afectación funcional según el Gross Motor Function Classification System. Neurologia (Barcelona, Spain), S0213-4853(20)30044-X. Advance online publication. 2020. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.12.006
- 33. Hernández-Ortega A, Osuna-Padilla IA. Agreement between body composition techniques in children and adolescents: narrative review of the literature. Rev Med Inst Mex Seguro Soc.2020Apr13;58(2):181-196.doi: 10.24875/RMIMSS. M20000016.PMID: 34101563 Review.
- 34. Howe CA, Corrigan RJ, Djalali M, Mc Manaway C, Grbcich A, Aidoo GS. Feasibility of Using Bioelectrical Im-

- pedance Analysis for Assessing Youth Weight and Health Status: Preliminary Findings. Int J. Environ Res Public Health. 2021 Sep 26;18(19):10094. doi: 10.3390/ijerph181910094. PMID: 34639395 Free PMC article.
- 35. Jeon I, Bang MS, Lim JY, Shin HI, Leigh JH, Kim K, Kwon BS, Jang SN, Jung SH. Sarcopenia among Adults with Cerebral Palsy in South Korea. PM R. 2019 Dec;11(12):1296-1301. doi: 10.1002/pmrj.12134. Epub 2019 Mar 28.PMID: 30729753
- 36. *João Antônio Chula de Castro*, Tiago Rodrigues de Lima, Diego Augusto Santos Silva. Bodycomposition estimation in children and adolescents by bioelectrical impedance analysis: A systematic review. J. Bodyw Mov Ther. 2018. PMID: 29332738. DOI: 10.1016/j.jbmt.2017.04.010;
- 37. *Khalil SF*, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. Sensors (Basel). 2014 Jun 19;14(6):10895-928. doi: 10.3390/s140610895. PMID: 24949644; PMCID: PMC4118362,
- 38. *Kuriyan R*. Body composition techniques. Indian J. Med Res. 2018 Nov;148(5):648-658. doi: 10.4103/ijmr. IJMR_1777_18. PMID: 30666990; PMCID: PMC6366261.
- 39. *Snik DAC*, de Roos NM. Criterion validity of assessment methods to estimate body composition in children with cerebral palsy: A systematic review. Ann Phys Rehabil Med. 2021 May;64(3):101271. doi: 10.1016/j.rehab.2019.05.003. Epub 2019 May 31.PMID: 31158551 Review.
- 40. *Sung KH*, Chung CY, Lee KM, Cho BC, Moon SJ, Kim J, Park MS / Differences in Body Composition According to Gross Motor Function in Children With Cerebral Palsy. .Arch Phys Med Rehabil. 2017 Nov;98(11):2295-2300 DOI: 10.1016/j. apmr.2017.04.005
- 41. *Verschuren O*, Smorenburg ARP, Luiking Y, Bell K, Barber L, Peterson MD. Determinants of muscle preservation in individuals with cerebral palsy across the lifespan: a narrative review of the literature. J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018 Jun;9(3):453-464. doi: 10.1002/jcsm.12287. Epub 2018 Feb 2.PMID: 29392922 Free PMC article. Review.
- 42. Webster EK, Sur I, Stevens A, Robinson LE. Associations between bodycomposition and fundamental motor skill competency in children. BMC Pediatr. 2021 Oct 11;21(1):444. doi: 10.1186/s1287-021-02912-9.PMID: 34629074 Free PMC article
- 43. *Wells JCK.* Bodycomposition of children with moderate and severe undernutrition and after treatment: a narrative review. BMC Med. 2019 Nov 25;17(1):215. doi: 10.1186/s12916-019-1465-8.PMID: 31767002 Free PMC article. Review
- 44. Wells JCK, Williams JE, Quek RY, Fewtrell MS. Bioelectrical impedance vector analysis: testing Piccoli's model against objective bodycomposition data in children and adolescents. Eur J. Clin. Nutr. 2019 Jun;73(6):887-895. doi: 10.1038/s41430-018-0292-x. Epub 2018 Aug 30.PMID: 30166638 Free PMC article].
- 45. *Wells JC*, Williams JE, Ward LC, Fewtrell MS. Utility of specific bioelectrical impedance vector analysis for the assessment of body composition in children. Clin. Nutr. 2021 Mar;40(3):1147-1154. doi: 10.1016/j.clnu.2020.07.022. Epub 2020 Jul 31.PMID: 32788087 Free PMC article.;
- 46. Więch P, Ćwirlej-Sozańska A, Wiśniowska-Szurlej A, Kilian J, Lenart-Domka E, Bejer A, Domka-Jopek E, Sozański B, Korczowski B. The Relationship Between Body Composition and Muscle Tone in Children with Cerebral Palsy: A Case-Control Study. Nutrients. 2020 Mar 24;12(3):864. doi: 10.3390/nu12030864.PMID: 32213841 Free PMC article.

47. Whitney DG, Miller F, Pohlig RT, Modlesky CM. BMI does not capture the high fat mass index and low fat-free mass index in children with cerebral palsy and proposed statistical models that improve this accuracy. Int J. Obes (Lond). 2019 Jan;43(1):82-90. doi: 10.1038/s41366-018-0183-1. Epub 2018 Sep 4.PMID: 30181652 Free PMC article

48. Whitney D.G., Singh H., Zhang C., Miller F., Modlesky C.M. Greater Visceral Fat but No Difference in Measures of Total Body Fat in Ambulatory Children With Spastic Cerebral Palsy Compared to Typically Developing Children // J. Clin. Densitom. 2020 Jul-Sep;23(3):459-464. doi: 10.1016/j. jocd.2018.09.006. Epub 2018 Sep 22.PMID: 30425006 Free PMC article.

49. Whitney D.G., Gross-Richmond P., Hurvitz E.A., Peterson M.D. Total and regional body fat status among children and young people with cerebral palsy: A scoping review // Clin. Obes. 2019 Oct;9(5):e12327. doi: 10.1111/cob.12327. Epub 2019 Jun 24.PMID: 31237080

50. Yi YG, Jung SH, Bang MS. Emerging Issues in Cerebral Palsy Associated With Aging: A Physiatrist Perspective. Ann Rehabil Med. 2019 Jun;43(3): 241-249. doi: 10.5535/arm.2019.43.3.241. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31311245 Free PMC article.

51. Zavyalova A.N., Gavschuk M.V., Kuznetsova Yu.V. / Analysis Of Cases Of Gastrostomia In Children At Different Age Periods // Clinical Nutrition ESPEN. 2021. T. 46. C. S733. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.09.538

52. Zavyalova A.N. Nutritional Support For A Palliative Patient With Cerebral Palsy / Zavyalova A.N., Chuinyshena S.A., Luzanova O.A., Gavschuk M.V., Novikova V.P., Afanasyeva A.A., Zhugel I.M., Gostimskii A.V., Lisitsa I.A., Getsko N.V. // Clinical Nutrition ESPEN. 2020. T. 40. C. 612-613. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.09.619

Контакты: *Завьялова Анна Никитична*, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д.2. E-mail: anzavjalova@mail.ru; +79213985955.

Информация об авторах:

Иванов Дмитрий Олегович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, главный внештатный неонатолог Минздрава России, ректор Φ ГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, ORCID:https://orcid.org/0000-0002-0060-4168, SPIN-код: 4437-9626, AuthorID: 187004.

Завьялова Анна Никитична — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, доцент кафедры общей медицинской практики, врач-диетолог Клиники. ORCID:https://orcid.org/0000-0002-9532-9698, SPIN-код: 3817-8267, AuthorID: 501632.

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, AuthorID: 397080.

Гавщук Максим Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей медицинской практики. ORCID:https://orcid.org/0000-0002-4521-6361, SPIN-код: 2703-3589, AuthorID: 754880.

Яковлева Милена Николаевна — врач-дистолог. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8986-7599.

Кликунова Ксения Алексеевна — кандидат физико-математических наук, доцент кафедры медицинской физики. ORCID:https://orcid.org 0000-0002-5978-5557.

Материал поступил в редакцию 27.05.2022

Иванов Д.О., Завьялова А.Н., Новикова В.П., Гавщук М.В., Яковлева М.Н., Кликунова К.А. Влияние пищевого субстрата и способа кормления на компонентный состав тела у пациентов с церебральным параличом // Профилактическая и клиническая медицина. — 2022. — N $\!\!_{2}$ 3 (84). — C. 15—27. DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 15

UDC: 613.22:613.3:611.73:612.1/8 ©North -Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_15.eng

INFLUENCE OF NUTRITIONAL SUBSTRATE AND FEEDING METHOD ON 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

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

Abstract

Introduction. Oropharyngeal dysphagia accompanies low-mobility patients with cerebral palsy.

Aim of the study was to identify the features of the body composition of a patient with and without dysphagia in different age groups, with different feeding methods and different food substrates.

Materials and methods. In a cross-sectional cohort retrospective multicenter study with a prospective assessment of outcomes, bioimpedancemetry was performed in 810 children from 3 to 18 years. Statistical processing of the material was carried out using the IBM SPSS Statistics 26 application package.

Results. In the group of teenagers and youth, the predominance of fat over the active cell mass is more common (p<0.001). With an increase in the level of the GMFCS scale, a decrease in active cell mass and a tendency to increase in fat mass in percentage terms (p=0.077) was noted. Severe malnutrition with loss of muscle mass was detected among toddlers with dysphagia, who received formulas for artificial feeding of children up to a year (p<0.001), with low-protein and low-calorie (p<0.001). In patients with severe malnutrition receiving specialized enteral formulas composed of deeply hydrolyzed proteins with the replacement of part of the fat component with medium chain triglycerides, a decrease in the percentage of active cell mass was observed, but without a clear predominance of fat over active cell mass.

Conclusions. Assessment of body composition provides a complete picture of nutritional status problems. It is necessary to choose the right food substrate in accordance with age, the presence of dysphagia and nutritional status

Key words: bioimpedancemetry, children, cerebral palsy, dysphagia, enteral nutrition, gastrostomy.

Contacts: Anna Zavyalova, Russia, 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya street, 2. E-mail: anzavjalova@mail.ru, +79213985955.

Information about authors:

Dmitry Ivanov — MD, PhD, D.Sc, Professor. Chief freelance neonatologist of the ministry of health of Russia, Rector of the FGBOU HE SPbGPMU of the Ministry of Health of Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0060-4168, SPIN-code: 4437-9626, AuthorID: 187004.

Anna Zavyalova — MD, PhD, Associate Professor, Department of propedeutics of childhood iseases, Department of general medical practice. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9532-9698, SPIN-code: 3817-8267, AuthorID: 501632.

Valeriya Novikova — MD, PhD, D.Sc, Professor. The head of Department of of propedeutics of childhood diseases. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0992-1709, SPIN-code: 1875-8137, AuthorID: 397080.

Maksim Gavshchuk — MD, PhD, Associate Professor, Department of general medical practice. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4521-6361, SPIN-code: 2703-3589.

Milena Yakovleva — Clinic nutritionist. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8986-7599.

 $\textit{Kseniia~Klikunova} - \text{Candidate~of~physics~and~mathematics.} \label{eq:Kseniia~Klikunova} Associate~Professor~of~the~department~of~medical~physics. ORCID:~ https://orcid.org~0000-0002-5978-5557.$

Accepted 27.05.2022

Ivanov D.O., Zavyalova A.N., Novikova V.P., Gavshchuk M.V., Yakovleva M.N., Klikunova K.A. Influence of nutritional substrate and feeding method on component composition of the body in patients with cerebral palsy // Preventive and clinical medicine. — 2022. — No. 3 (84). — P. 15–27 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_15.eng

УДК: 614.446.2 © ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 28

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КОЛОНИЗАЦИИ/ИНФЕКЦИИ ВАНКОМИЦИН-РЕЗИСТЕНТНЫМИ ЗНТЕРОКОККАМИ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

А.В. Любимова^{1, 2}, М.А. Червякова^{1, 3}, Е.В. Матвеева², Т.С. Курчикова², Н.Т. Гончар¹

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 «Детская городская больница № 17
Святителя Николая Чудотворца». Россия, 190121, Санкт-Петербург, ул. Декабристов, д. 40, лит. А
³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной
научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства».
Россия, 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4

Реферат

Введение. Частота колонизации ванкомицин-резистентными энтерококками в отделениях реанимации новорожденных может достигать 30%. Инфекции, вызванные ими, сопряжены с худшими исходами у пациентов, а также значительными затратами.

Цель. Выявить особенности эпидемического процесса колонизации/инфекции, обусловленных ванкомицин-резистентными энтерококками в отделении реанимации новорожденных за период с 2001 по 2020 гг.

Материалы и методы. Проанализированы данные микробиологического мониторинга за пациентами отделения реанимации новорожденных за 20 лет (было выделено 1278 штаммов энтерококков, из них 259 штаммов относились к ванкомицин-резистентным *Enterococcus faecium*).

Результаты и обсуждение. За анализируемый период колонизация/инфицирование ванкомицин-резистентными энтерококками были выявлены у 204 новорожденных (2,6 на 100 пациентов). До 2004 года данный возбудитель не обнаруживался, с 2004 по 2011 года появились единичные случаи колонизации — 32 случая (0,88 на 100 поступивших). С 2011 по 2020 гг. выявлено 172 случая колонизации/инфекции- 4,9 на 100 поступивших. Подъему частоты колонизации ванкомицин-резистентными энтерококками в 2018 году предшествовала активизация циркуляции ванкомицин-резистентных S.haemolyticus, S.sciuri и S.xylosus. В 2020 году с целью активного раннего выявления носителей ванкомицин-резистентных энтерококков, все образцы кала, направляемые на микробиологическое исследование, изучались на их наличие. Частота обнаружения носительства возросла в 10 раз — 0,48 до 4,45 на 100 пациентов.

Длительность госпитализации, пол и низкая масса тела не являлись факторами риска колонизации/инфекции ванкомицин-резистентными энтерококками.

Заключение. В последнее десятилетие наблюдалось резкое увеличение частоты колонизации/инфекции пациентов отделения реанимации новорожденных. При этом изменились эпидемиологические характеристики циркуляции VRE: по сравнению с чувствительными к ванкомицину энтерококками, резистентные штаммы были выделены чаще от пациентов с большей массой тела при рождении, а также перестала быть значимой длительность госпитализации до колонизации VRE. По-видимому, циркуляция VRE в отделении отчасти поддерживается за счет циркуляции коагулазоотрицательных стафилококков, резистентных к ванкомицину. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ванкомицин-резистентные энтерококки, антибиотикорезистентность, новорожденные, инфекция, колонизация, ретроспективный анализ, микробиологический мониторинг, эпидемический процесс.

Введение

В систематическом анализе, опубликованном экспертами ООН, было показано, что глобальный уровень неонатальной смертности с 1990 по 2017 год снизился на 51% [6]. Одной из основных причин смерти остаются инфекции [9]. Энтерококки могут быть причиной различных инфекций у новорожденных, от инфекций мочевыводящих путей до бактериемии и сепсиса [11]. При этом риск возникновения инфекции увеличивает предшествующая колонизация. В работе Kaushal S. coобщается о случае неонатальной септицемии, обусловленной ванкомицин-резистентными энтерококками (vancomycin-resistant enterococci — VRE) генотипа vanA с носительством VRE в кишечнике новорожденных в качестве возможного источника сепсиса [7]. По данным публикаций уровень колонизации пациентов ванкомицин-резистентными энтерококками в отделениях реанимации новорожденных может достигать 30% и более. Пациенты отделения реанимации новорожденных имеют множество факторов риска, как колонизации, так и инфекций, вызванных VRE [2]. Развитие инфекций, вызванных VRE сопряжено с худшими исходами у пациентов, а также значительными затратами на лечение и меры инфекционного контроля. Кроме того, существует риск передачи генов ванкомицин резистентности другим, более патогенным микроорганизмам. Гены, кодирующие резистентность энтерококков к ванкомицину организованы в кассеты, располагающиеся на плазмиде или хромосоме в составе транспозонов и имеют потенциал для горизонтальной передачи. Наиболее часто встречаются класс генов VanA и VanB, другие типы крайне редко [13]. Также возможна передачи гена vanA от энтерококков штаммам *S. aureus* [4].

Описано немало продолжительных вспышек вызванных VRE в ОРИТН, при этом в одной из них превалентность VRE достигала 55% [3,10,8].

Пель

Выявить особенности эпидемического процесса колонизации/инфекции, обусловленных ванкомицинрезистентными энтерококками в отделении реанимации новорожденных за период с 2001 по 2020 гг.

Материалы и методы

Проанализированы данные микробиологического мониторинга за пациентами отделения реанимации новорожденных на 24 койки Детской городской больницы №17 Святителя Николая Чудотворца в г. Санкт-Петербурге за 20 лет с 2001 по 2020 гг. За этот период времени было выделено 1278 штаммов энтерококков, из них 259 штаммов относились к ванкомицин-резистентным *Enterococcus faecium*.

Все новорожденные дети обследовались по следующей схеме: посев желудочного содержимого, смыва из

трахеобронхиального дерева, кала при поступлении, через 4 суток далее каждые 7-мые сутки после поступления, сосудистый катетер при его удалении. Материал из других биотопов исследуется по клиническим показаниям.

Определение чувствительности к ванкомицину проводилось диско-диффузионным методом и методом минимальных ингибирующих концентраций (согласно МУК 4.2.1890-04 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам). Расчет показателей инцидентности, 95% доверительных интервалов, уровня значимости (р) проводился с использованием программы EpiInfo.

Ретроспективный анализ проведен за 20 лет (2001—2020 гг.). За данный период времени в отделении пролечено 7773 пациента, количество пациентодней составило 134600 (таблица 1).

Таблица 1. Количество пролеченных пациентов и пациенто-дней в отделении в период с 2001-2020 гг.

Table 1. The number of treated	patients and day patient in the	he department during 2001–2020

Год / Year	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Количество пациентов / The number of patients	327	363	367	357	382	396	383	355	344	364
Количество пациенто-дней / The number of day patient	4651	5320	5555	5712	5952	5651	6107	6048	6443	6108
Год / Year	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Количествопациентов / The number of patients	321	365	363	466	384	467	406	440	429	494
Количествопациенто-дней / The number of day patient	5983	6895	8337	8531	8458	8122	7790	7892	7350	7695

Результаты и обсуждение

За анализируемый период VRE были выявлены у 204 новорожденных (2,6 на 100 пациентов [95% ДИ 2,3-3,0], 1,5 на 1000 пациенто-дней [95% ДИ 1,3-1,7]). В первые 72 часа после поступления в отделение реанимации VRE был выделен из клинического материала 23 новорожденных (0,3 на 100 поступивших [95% ДИ 0,2-0,4]). До 2004 года данный возбудитель

не был обнаружен ни у одного пациента, с 2004 по 2011 года выявлены единичные случаи колонизации VRE — 32 случая (1,2 на 100 поступивших [95% ДИ 0,08-0,17], 0,8 на 1000 пациенто-дней [95% ДИ 0,54-1,07]). В период с 2011 по 2020 гг. выявлено 172 случая колонизации/инфекции VRE-4,1 на 100 пациентов [95% ДИ 3,5-4,8], 2,2 на 1000 пациенто-дней [95% ДИ 1,9-2,6] (рисунок 1).

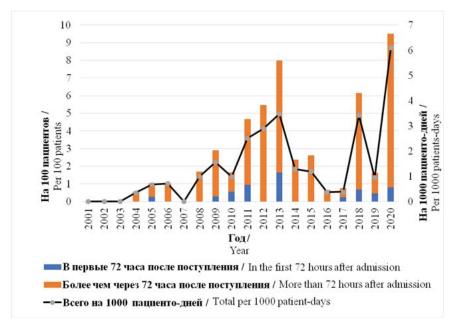


Рисунок 1. Частота выделения ванкомицин-резистентных энтерококков от пациентов в отделении реанимации новорожденных в период с 2001—2020 гг.

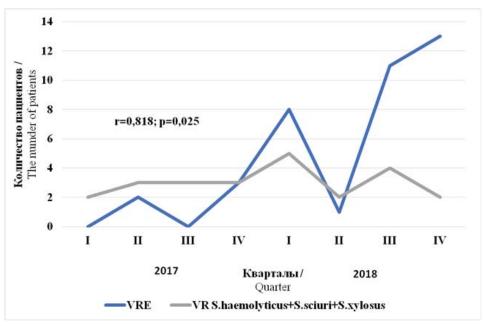
Figure 1. The incidence rate of VRE from patient of the neonatal intensive care unit during 2001–2020

Причина резкого подъема колонизации VRE выявлена в работе Шаляпиной Н.В., а именно распространение одного эпидемического клона VRE [1]. Внедрение таких противоэпидемических мероприятий, как активное выявление колонизации VRE среди контактных лиц, раннее применение когортной изоляции в отношении колонизированных VRE пациентов, привело к снижению циркуляции VRE в отделении.

По данным публикаций спорадические случаи выявления VRE у новорожденных и различного масштаба вспышки стали фиксироваться в различных странах вскоре после первых сообщений о появлении такого патогена как VRE. Показано, что вспышки, как правило, также связаны с распространением одного или ограниченного числа клонов VRE [10].

Однако в 2018 году опять наблюдался подъем частоты колонизации пациентов VRE, несмотря на продолжение соблюдения вышеперечисленных мероприятий. При анализе циркуляции других грамположительных микроорганизмов было выявлено, что подъему колонизации VRE в 2018 году предшествовала активизация циркуляции ванкомицинрезистентных *S.haemolyticus*, *S. sciuri u S. xylosus*, в то время как циркуляция ванкомицинрезистентных других коагулазоотрицательных стафилококков оставалась на стабильном уровне (рисунок 2).

Последовательные изменения уровней циркуляции VRE и ванкомицин-резистентных *S.haemolyticus*, *S.sciuri* и *S.xylosus* могут быть связаны с обменом мобильными генетическими элементами, несущими гены резистентности к ванкомицину.



Pисунок 2. Динамика циркуляции ванкомицин-резистентных энтерококков и Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus sciuri и Staphylococcus xylosus

Figure 2. The number of VRE and Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus sciuri u Staphylococcus xylosus

В литературе нередко описывается ситуация, когда значительная доля пациентов с колонизацией кишечника VRE, выявляется только после появления случая инфекции [9]. В 2020 году с целью активного раннего выявления носителей VRE было принято решение все образцы кала, направляемые на микробиологическое исследование, изучать на наличие VRE.

Частота обнаружения носительства VRE возросла в 10 раз — 0.48 до 4.45 на 100 пациентов. Всего за наблюдаемый период из стула было выделено 678 культур E.faecium от 495 пациентов, из них 50 штаммов VRE от 49 пациентов. В подавляющем большинстве случаев VRE был выделен из стула пациентов однократно.

Распространенность устойчивых к ванкомицину энтерококков в больницах увеличивается [14]. В нашем исследовании удельный вес VRE от всех энтерококков также имеет тенденцию к росту.

Исходя из уровня распространенности VRE, всё время наблюдения можно разделить на 2 десятилетних периода. С 2001 по 2010 г. уровень резистентности VRE не превышал 10%, с 2011 г. уровень распространённости был значительно выше, наибольший уровень достигнут в 2018 г. и составил 73% (рисунок 3).

В отделении реанимации новорожденных выявлялись различные формы колонизации/ инфекций, вызванных VRE. Однако только 22% изолятов VRE были связаны с клинически выраженными инфекциями (0,84 на 100 пациентов), из них чаще всего возникали омфалиты и конъюнктивит (рисунок 4).

При этом анализ многолетней динамики частоты колонизации и частоты инфекции VRE в отделении реанимации новорожденных показал наличие между ними прямой сильной корреляционной связи (r=0,611; p=009) (рисунок 5).

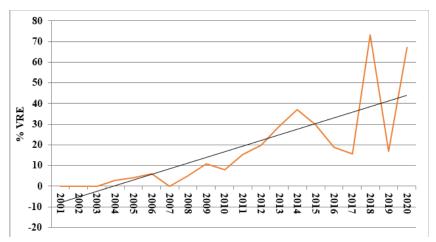


Рисунок 3. Удельный вес ванкомицин-резистентных энтерококков (от всех энтерококков) в отделении в период с 2001—2020 гг.

Figure 3. The proportion of VRE in neonatal intensive care unit during 2001–2020

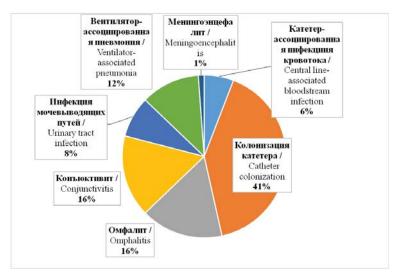


Рисунок 4. Клинические формы инфекций, вызванных ванкомицин-резистентными энтерококками в отделении реанимации новорожденных

Figure 4. Clinical forms of infections caused by vancomycin-resistant enterococci in the neonatal intensive care unit

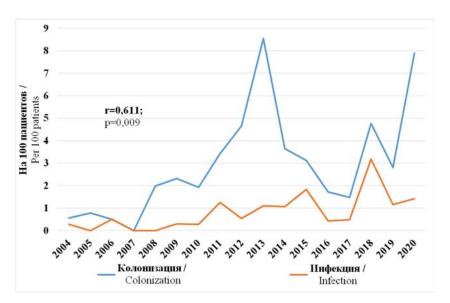


Рисунок 5. Частота колонизации и инфекции ванкомицин-резистентными энтерококками в отделении реанимации новорожденных

Figure 5. The incidence rate of colonization/infections VRE at patient of the neonatal intensive care unit

Низкая и экстремально низкая масса тела при рождении является фактором риска колонизации/ инфицирования новорожденных рядом микроорганизмов. В нашем исследовании частота колонизации/инфекции VRE пациентов (на 100 пациентов) с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении выше, чем пациентов с массой тела при рождении более 1500 г (RR=1,86; 95% ДИ 1,41—2,47; р=0,000006). Это связано с более длительной госпитализацией в отделение реанимации новорожден-

ных данной категории пациентов. При расчете этого же показателя с учетом длительности госпитализации (на 1000 пациенто-дней) различий не выявлено (RR=1,08; 95% ДИ 0,82-1,43; p=0,3). Таким образом, низкая масса тела при рождении не является фактором риска колонизации VRE, однако при выхаживании данных пациентов в отделении реанимации новорожденных они относятся к группе риска колонизации VRE из-за более длительной госпитализации (рисунки 6 и 7).

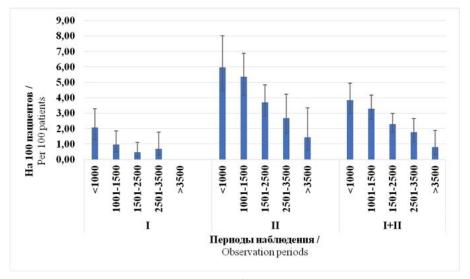


Рисунок 6. Кумулятивная инцидентность инфекции/колонизации ванкомицин-резистентными энтерококками в зависимости от массы тела при рождении

Figure 6. Incidence density of infection/colonization by vancomycin-resistant enterococci depending on birth weight

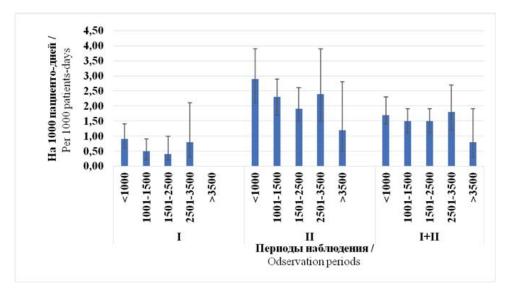


Рисунок 7. Кумулятивная инцидентность инфекции/колонизации ванкомицин-резистентными энтерококками в зависимости от массы тела при рождении

Picture 7. Incidence density of infection/colonization by vancomycin-resistant enterococci depending on birth weight

При сравнении чувствительных и резистентных к ванкомицину энтерококков в различные периоды было выявлено, что в период до 2010 г. масса тела новорожденных при рождении статистически значимо не различалась (p=0,32). Однако в следующее

десятилетие (2011—2020 гг.) новорожденные, колонизированные энтерококками чувствительными к ванкомицину, имели меньший вес при рождении, по сравнению с резистентными энтерококками (p=0,003) (таблица 2).

Таблица 2. Масса тела новорожденных, колонизированных ванкомицинрезистентными и ванкомицинчувствительными энтерококками

Table 2. Weight of newborns having enterococci

	Minimum	25%	Median	75%	Maximum	Mode	Mean	P				
1 период (2001-2010) /												
1 period (2001-2010)												
VSE	417	850	1140	1500	4050	900	1388	0,32				
VRE	640	825	990	1350	3100	820	1289					
2 период (2011—2020) /												
2 period (2011–2020)												
VSE	450	829	1160	1655	4266	900	1403	0,003				
VRE	420	1010	1400	1890	4640	1200	1589					
2001–2020												
VSE	417	850	1140	1600	4266	900	1393	0,0024				
VRE	420	930	1300	1885	4640	1200	1540					

Если в первый период VRE выявлялись у новорожденных на более поздних сроках госпитализации, чем ванкомицин-чувствительные энтерококки (vancomycin-sensitive enterococci — VSE) (p=0.0166), то во второй период различий не было. В период с 2011 по 2020 гг. VRE и VSE были выде-

лены от пациентов примерно в одинаковые сроки госпитализации (таблица 3).

Это свидетельствует о том, что при активной циркуляции VRE длительность госпитализации не является фактором риска колонизации данным возбудителем.

Таблица 3. День выявления колонизации пациентов ванкомицинрезистентными и ванкомицинчувствительными энтерококками от момента поступления

Table 3. Day of detection of enterococci from the moment of admission

	Minimum	25%	Median	75%	Maximum	Mode	Mean	p			
			1 пери 1 рег	юд (2001-201 riod (2001-201	0) / 0)						
VSE	0	4	11	21	106	1	15,5	0,015			
VRE	0	6	19	35	72	5	23,0				
				од (2011—202 iod (2011—202							
VSE	0	5	16,5	32	218	1	22,0	0,83			
VRE	0	7	16	26	130	11	20,0				
2001–2020											
VSE	0	4	12	24	218	1	18	0,017			
VRE	0	7	16	28	130	11	21				

Значимой разницы в колонизации VRE в зависимости от пола не было выявлено (p=0,455). По данным систематического обзора распространение инфекции кровотока, вызванной VRE в зависимости от пола, выше у мужского пола (59%), что требует изучения наличия дополнительных факторов риска, связанных с мужским полом, которые возможно не играют роли в период новорожденности [5].

Заключение

В последнее десятилетие наблюдалось резкое увеличение частоты колонизации/инфекции пациентов отделения реанимации новорожденных. При этом изменились эпидемиологические характеристики циркуляции VRE: по сравнению с чувствительными к ванкомицину энтерококками, резистентные штаммы были выделены чаще от пациентов с большей массой тела при рождении, а также перестала быть значимой длительность госпитализации до колонизации VRE. Повидимому, циркуляция VRE в отделении отчасти поддерживается за счет циркуляции коагулазо-

отрицательных стафилококков, резистентных к ванкомицину. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Список литературы/ References

1. Любимова А.В. Ретроспективный анализ колонизации ванкомицинрезистентными энтерококками пациентов отделения реанимации новорожденных / А.В. Любимова, Н.А. Шаляпина, С.Р. Еремин // Медицинский альманах. — 2014. — № 4 (34). — С. 35-38. [Lyubimova A.V. Retrospectiveanalysis of colonization by vancomycinresistant enterococci of patients of newborn intensive care unit / A.V. Lyubimova, N.A. Shalyapina, S.R. Eremin // Medicinskijal manax = Medical Almanac, 2014, no.4 (34), pp. 35–38 (In Russian)]

2. Akturk H. Vancomycin-resistant enterococci colonization in a neonatal intensive care unit: who will be infected? / H. Akturk, M. Sutcu, A. Somer, M. Acar, B. Akgun Karapınar, D. Aydin, R. Cihan, Z. Ince, A. Çoban, N. Salman //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. — 2016. — Vol. 29(21). — P. 3478—3482. doi: 10.3109/14767058.2015.1132693.

- 3. Andersson P. Vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) outbreak in a neonatal intensive care unit and special care nursery at a tertiary-care hospital in Australia-A retrospective case-control study. / P. Andersson, W. Beckingham, C.L. Gorrie, K. Kennedy, K. Daveson, S.A. Ballard, M. Chen, K. Roper, N. Coatsworth // Infection control and hospital epidemiology. 2019. Vol. 40 (5). P. 551–558. doi: 10.1017/ice.2019.41
- 4. *Cong Y.* Vancomycin resistant Staphylococcus aureus infections: A review of case updating and clinical features. / Y. Cong, S. Yang, X. Rao // J. Adv. Res. 2019. Vol. 21. P. 169–176. doi: 10.1016/j.jare.2019.10.005
- 5. Correa-Martínez C.L. Sex differences in vancomycinresistant enterococci bloodstream infections-a systematic review and meta-analysis. / C.L. Correa-Martínez, F. Schuler, S. Kampmeier // Biology of sex differences. 2021. Vol. 12 (1). P. 36. doi: 10.1186/s13293-021-00380-5.
- 6. *Hug L*. National, regional, and global levels and trends in neonatal mortality between 1990 and 2017, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis / L. Hug, M. Alexander, D. You, L. Alkema, UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation // The Lancet. Global health. 2019. Vol. 7 (6). P.e710—e720. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30163-9.
- 7. Kaushal S. Vancomycin-resistant enterococci in neonatal stool as a cause of septicemia: Challenges for infection control practices. / S. Kaushal, T. Banerjee, S. Anupurba, A. Kumar // Indian J PatholMicrobiol. 2016. Vol. 59 (4). P. 548-550. doi: 10.4103/0377-4929.191802.
- 8. *Lister D. M.* Outbreak of vanB vancomycin-resistant Enterococcus faecium colonization in a neonatal service. / D.M. Lister, D. Kotsanas, S.A. Ballard, B.P. Howden, E. Carse, K. Tan, C. Scott, E.E. Gillespie, A.A. Mahony, R. Doherty, T.M. Korman, P.D. Johnson, R.L. Stuart // American journal of infection control. 2015. Vol. 43(10). P. 1061—1065. doi: 10.1016/j.ajic.2015.05.047.

- 9. *Liu L*. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals / L. Liu, S. Oza, D. Hogan, Y. Chu, J. Perin, J. Zhu, J.E. Lawn, S. Cousens, C. Mathers, R.E. Black. // Lancet (London, England). 2016. Vol. 388(10063). P.3027—3035. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.
- 10. *Marom R*. A. silent outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a neonatal intensive care unit. / R. Marom, D. Mandel, A. Haham, I. Berger, A. Ovental, C. Raskind, G. Grisaru-Soen, A. Adler, J. Lellouche, D. Schwartz, Y. Carmeli, V. Schechner // Antimicrobial resistance and infection control. 2020. Vol. 9(1). P. 87. doi: 10.1186/s13756-020-00755-0.
- 11. *Miller W.R.* Resistance in Vancomycin-Resistant Enterococci / W.R. Miller, B.E. Murray, L.B. Rice, C.A. Arias. // Infect Dis Clin North Am. 2020. Vol. 34 (4). P. 751—771. doi: 10.1016/j.idc.2020.08.004.
- 12. Rogers L.A. The Role of Whole Genome Sequencing in the Surveillance of Antimicrobial Resistant Enterococcus spp.: A Scoping Review / L.A. Rogers, K. Strong, S.C. Cork, T.A. McAllister, K. Liljebjelke, R. Zaheer, S.L. Checkley // Frontiers in public health. 2021. Vol. 9: 599285. doi: 10.3389/fpubh.2021.599285.
- 13. Werner G.Thirty years of VRE in Germany "expect the unexpected": The view from the National Reference Centre for Staphylococci and Enterococci. / G. Werner, B. Neumann, R.E. Weber, M. Kresken, C. Wendt, J.K. Bender & VRE study group //Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy. 2020. Vol. 53: 100732. doi: 10.1016/j.drup.2020.100732.

Контакты: Червякова Маргарита Александровна, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: 1214margarita@mail.ru; +7 (812) 303-50-00.

Сведения об авторах:

Любимова Анна Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, врач-эпидемиолог СПб ГБУЗ «Детская городская больница №17 Святителя Николая Чудотворца». мORCID: https://orcid.org/0000-0003-2275-9475, SPIN-код: 8967-4868.

Червякова Маргарита Александровна — аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, врач-эпидемиолог ФГБУ СЗОНКЦ имени Л.Г. Соколова ФМБА России. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2275-9475, SPIN-код: 9942-1170.

Матвеева Екатерина Валерьяновна — врач-эпидемиолог СПб ГБУЗ «Детская городская больница №17 Святителя Николая Чудотворца». ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6063-0974, SPIN-код: 4430-7429.

Курчикова Татьяна Сергеевна — врач-бактериолог СПб ГБУЗ «Детская городская больница №17 Святителя Николая Чудотворца». ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6936-0907.

Гончар Николай Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0593-5601, SPIN-код: 3462-9515.

Материал поступил в редакцию 29.06.2022

Любимова А.В., Червякова М.А., Матвеева Е.В., Курчикова Т.С., Гончар Н.Т. Ретроспективный анализ колонизации/инфекции ванкомицин-резистентными энтерококками в отделении реанимации новорожденных // Профилактическая и клиническая медицина. — 2022. — № 3 (84). — С. 28—35. DOI: $10.47843/2074-9120_2022_3_28$

UDC: 614.446.2 ©North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_28.eng

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF COLONIZATION/INFECTION BY VANCOMYCIN-RESISTANT ENTEROCOCCI IN NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

A.V. Lubimova^{1, 2}, M.A. Chervyakova^{1, 3}, E.V. Matveeva², T.S. Kurchikova², N.T. Gonchar ¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Russia, 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya street, 41

²Children's city hospital No. 17. Russia, 190121, Saint-Petersburg, Dekabristov street, 40 A

³North-Western district scientific and clinical center named after L.G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency.

Russia, 194291, Saint-Petersburg, Kultury prospect, 4

Abstract

Introduction. Colonization of vancomycin-resistant enterococcus in the neonatal intensive care units may exceed 30%. Infections caused by vancomycin-resistant enterococcus led to negative outcomes and significant coasts.

The aim of the study is to identify the epidemiological features of infections/colonization caused by VRE in a neonatal intensive care unit during 2001–2020.

Materials and methods. The data of microbiological monitoring of the neonatal intensive care units for the period of 20 years were analyzed (26344 strains of enterococci were isolated, while 1299 strains were vancomycin-resistant).

Results. During the analyzed period, vancomycin-resistant enterococci were detected in 204 newborns (2.6 per 100 patients). Up to 2004, this pathogen was not detected, in the period from 2004 to 2011 there were single cases of colonization — 32 cases (0.88 per 100 admitted patients). In the period from 2011 to 2020, 172 cases of colonization/infection were detected (4.9 per 100 admitted patients). The increase of colonization by vancomycin-resistant enterococci in 2018 was contributed by the activation of the circulation of vancomycin-resistant S.haemolyticus, S.sciuri and S.xylosus. In 2020, for the early detection of vancomycin-resistant enterococci carriers, all stool samples were sent to microbiological examination. The frequency of carrier detection increased 10-fold — 0.48 to 4.45 per 100 patients.

Conclusion.

- To analyze the vancomycin resistance, it is necessary to monitor the spread of not only vancomycin-resistant enterococci, but also other vancomycin-resistant microorganisms.
 - Low birth weight is not a risk factor for colonization/infection with vancomycin-resistant enterococci.
- With a high prevalence of vancomycin-resistant enterococci, the duration of hospitalization is not a risk factor for colonization by vancomycin-resistant enterococci.

Key words: vancomycin-resistant enterococci, antibiotic resistance, newborns, infection, colonization, retrospective analysis, microbiological monitoring, epidemic process.

Contacts: Chervyakova Margarita, Russia, 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya Street, 41. E-mail: 1214margarita@mail.ru, +7 (812) 303-50-00.

Information about authors:

Anna Lubimova — MD, PhD, D.Sc, Professor.Department of epidemiology, parasitology and disinfectology. Epidemiologist, Pediatric City Hospital No. 17. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2275-9475, SPIN-code: 8967-4868.

Margarita Chervyakova — MD, PhD, postgraduate student. Department of epidemiology, parasitology and disinfectology. Epidemiologist, Sokolov' North-West Regional Scientic and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2275-9475, SPIN-code: 9942-1170.

Ekaterina Matveeva — MD. Epidemiologist, Pediatric City Hospital No. 17. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2275-9475, SPIN-code: 4430-7429.

Tatyana Kurchikova — MD. Bacteriologist, Pediatric City Hospital No. 17. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6936-0907. Nikolaj Gonchar — MD, PhD, DSc., associate Professor of the Public Health, Economics and Health Care Department. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0593-5601, SPIN code: 3462-9515.

Accepted 29.06.2022

Lubimova A.V., Chervyakova M.A., Matveeva E.V., Kurchikova T.S., Gonchar N.T. Retrospective analysis of colonization/infection by vancomycin-resistant enterococcus in a neonatal intensive care unit // Preventive and clinical medicine — 2022. — No. 3 (84). — P. 28–35 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 28.eng

УДК: 616.12-089.84 © ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 36

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, В ДЕТСКОЙ КАРДИОХИРУРГИИ

А.С. Набиева^{1,2}, Б.И. Асланов², Е.М. Шилохвостова¹, А.А. Малашенко³, А.К. Забродская¹

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здраво-охранения Российской Федерации. Россия, 194100, Санкт-Петербург ул. Литовская, д. 2.
 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
 ЗСанкт-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. Развитие современной системы оказания медицинской помощи, усовершенствование подходов к лечению врожденных пороков сердца, ведет к увеличению числа пациентов раннего возраста, в том числе новорожденных, подверженных факторам риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Цель. Выявление эпидемиологических особенностей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в детской кардиохирургии.

Материалы и методы. Выполнены описательные эпидемиологические исследования. В исследование включались дети с врожденными пороками сердца, рожденные в перинатальном центре г. Санкт-Петербург и переведенные из других медицинских организаций России, которым была выполнена операция на сердце с 2014 по 2021 год. Проанализированы основные эпидемиологические характеристики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи среди пациентов разного возраста, включая новорожденных (0—28 дней). Для определения этиологии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам использовались стандартные микробиологические методы.

Результаты. Всего в исследование включено 603 пациента детского возраста, которым выполнено 643 оперативных вмешательства. В результате исследования определена плотность инцидентности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи — 15.6 (13.26-18.32) на 1000 пациенто-дней. Среди всех видов инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи преобладали инфекции нижних дыхательных путей, плотность инцидентности на 1000 ИВЛ-дней — 18.1 (14.18–22.80). Данный показатель определен для других видов инфекционных осложнений: инфекций мочевыводящих путей — 8.2 (5.49–11–74) на 1000 дней катетеризации мочевого пузыря и инфекций кровотока — 2.9 (1.94-4.09) на 1000 дней катетеризации сосудов. Показатель инцидентности инфекций области хирургического вмешательства составил 3.3 (2.03–4.95) на 100 операций.

В ходе работы были идентифицированы основные возбудители инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в детской кардиохирургии.

Заключение. Выявлено, что в детской кардиохирургии показатели инцидентности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи имеют высокие значения. Этиологическая структура возбудителей инфекционных осложнений после операции на сердце у детей представлена большим разнообразием микроорганизмов.

Колонизация пациентов микроорганизмами на различных этапах оказания медицинской помощи может иметь эпидемиологическое значение и повышать риск развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. В медицинских организациях, аккумулирующих в себе пациентов из различных стационаров, необходим активный мониторинг за циркулирующими возбудителями с определением чувствительности к антимикробным препаратам.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, врожденные пороки сердца, детская кардиохирургия.

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) — являются одной из самых распространенных аномалий развития у детей, часто требующих оперативного вмешательства. Актуальность проблемы ВПС определяется их высокой распространенностью, инвалидизацией и смертностью, имеющих в последнее время тенденцию к нарастанию [1, 2].

Изучение эпидемиологии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), и разработка мер по их профилактике позволяет существенно повысить качество оказания медицинской

помощи для детей с ВПС. ИСМП являются глобальной проблемой мировой системы здравоохранения и наносят существенное негативное влияние на здоровье пациентов и колоссальный экономический ущерб [3].

Частота зарегистрированных случаев ИСМП после операций на сердце у детей имеет широкую вариабельность в зависимости от экономического уровня развития страны [3,4]. Данные мировой литературы указывают на частоту инфекционных осложнений после кардиохирургических операций у пациентов детского возраста от 2% до 30% и выше [4—6]. Несомненно, проблема ИСМП в детской кардиохирургии вызывает озабоченность и профессиональный интерес у многих исследователей по всему миру, однако работы по изучению частоты возникновения инфекционных осложнений, отслеживание динамики, структуры и этиологических аспектов ограничиваются лимитированным количеством стран.

Цель

Выявить эпидемиологические особенности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у детей с врожденными пороками сердца, требующими высокотехнологичной кардиохирургической помощи.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе перинатального центра третьего уровня, где кардиохирургическая помощь детям оказывается в экстренном и плановом порядке. Проанализированы сведения о случаях проведения операций на сердце у пациентов детского возраста, как рожденных в перинатальном центре, так и переведенных из других МО, в период с 2014 по 2021 г.

В ходе проведения исследования выполнен ретроспективный и проспективный эпидемиологический анализ. Ретроспективный анализ проведен за 2014—2016 гг., исследованы данные 233 пациентов, которым выполнено 243 оперативных вмешательства. Проспективное исследование выполнялось в период с 2017 по 2021 гг., путем внедрения активного эпидемиологического наблюдения. Проанализированы сведения о 370 пациентах, которым выполнено 400 кардиохирургических операций.

С целью изучения этиологической структуры ИСМП проведено бактериологическое исследование 36494 образцов клинического материала: отделяемое из ран, моча, кал, мокрота, материал из трахео-бронхиального дерева, ликвор, кровь, мазки из носа, зева и трахеостомы, а также посевов извлеченных катетеров (сосудистые и мочевые).

Результаты

За анализируемый период с 2014 по 2021 гг. выявлен 151 случай ИСМП у 134 (22,2%) пациентов до 18 лет после проведения кардиохирургической операции. У 119 пациентов отмечено возникновение одного случая ИСМП.

Развитие двух инфекционных осложнений выявлено у 14 больных. Сочетание трех случаев ИСМП установлено у одного пациента и представлено комбинацией из инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) и развитии инфекции кровотока (ИК). Среди 469 (77.8%) детей не отмечено признаков развития инфекционных осложнений.

За анализируемый период обобщенный показатель кумулятивной инцидентности ИСМП составил 22.2 (18.96-25.76) на 100 пациентов (здесь и далее в скобках после показателя инцидентности приведены значения 95% доверительного интервала). Определена плотность инцидентности ИСМП — 15.6 (13.26-18.32) на 1000 пациенто-дней.

ИНДП выявлены у 71 пациента. Из них у 12 человек ИНДП сочетались с другими ИСМП. Во всех выявленных случаях инфекция дыхательной системы представлена пневмонией. Доля ИВЛассоциированных пневмоний составила 47.0% (38.86-55.30) из всех ИСМП. Показатель плотности инцидентности на 1000 ИВЛ-дней составил 18.1 (14.18-22.80).

ИМВП выявлена у 29 пациентов, у трех пациентов зафиксировано сочетание с ИНДП. Плотность инцидентности ИМВП — 8.2 (5.49-11.74) на 1000 дней катетеризации мочевого пузыря.

У 21 пациента выявлена ИОХВ, в 11 случаях инфекционный процесс протекал по типу поверхностной ИОХВ разреза, у 10 пациентов развилась глубокая ИОХВ разреза. Инцидентность ИОХВ — 3,3 (2,03—4,95 на 100 операций.

ИК зарегистрированы у 30 пациентов, в 9 случаях протекала в сочетании с другими ИСМП. Плотность инцидентности ИК на 1000 дней катетеризации составила — 2.9 (1.94-4.09).

В ходе исследования выполнен анализ многолетней динамики ИСМП за исследуемый период (рисунок 1).

Подробный анализ выявил неравномерность развития случаев инфекционных осложнений без явных и закономерных колебаний. Однако, обращает на себя внимание, что при достаточно равномерном распределении показателей ИСМП, максимальный уровень инцидентности разных видов ИСМП отмечен в разные годы.

Описано структурное распределение ИСМП по полу, возрасту, виду ИСМП и этиологии.

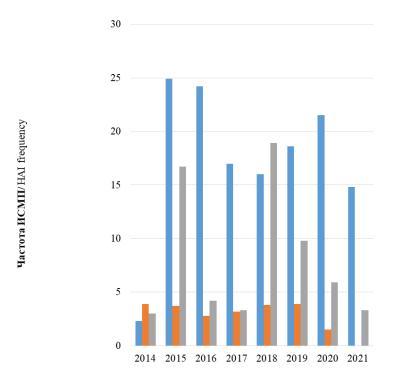
Значимой разницы в показателях удельного веса и частоты ИСМП при распределении по гендерному признаку не выявлено: 86 случаев (57,0%) всех ИСМП выявлены у лиц мужского пола и 65 случаев (43,0%) — женского. Показатель инцидентности ИСМП составил, соответственно, 23,9 (19,58-28,64) и 23,0 (18,20-28,32) на 100 операций.

Для оценки различий частоты ИСМП в зависимости от возраста пациенты распределены на ряд подгрупп, в каждой определена инцидентность на 100 операций:

- до 28-го дня жизни (новорожденные) 95 случаев ИСМП, инцидентность 32,3 (27,00–37,99);
- с 29-го дня жизни до 12 месяцев 30 дней 54 случая, 19,1 (14,73—24,23);
- от 1 года до 1 года 12 месяцев 30 дней 1 случай, 3,6 (0,09–18,35);
- от 2 лет до 5 лет 11 месяцев 30 дней 1 случай, 4,5 (0,12—22,84);
- старше 6 лет 0 случаев.

На основании результатов сравнительного анализа показателей инцидентности ИСМП в разных возрастных группах отмечено, что в периоде новорожденности риск развития инфекционных осложнений значимо выше.

Структурное распределение различных видов ИСМП представлено в таблице 1. Результаты по-казали, что частота развития ИНДП существенно преобладает над показателями по другим видам инфекционных осложнений.



Плотность инцидентности ИНДП / LRTI Incidence density rate	2,3	24,9	24,2	17	16	18,6	21,5	14,8
Плотность инцидентности ИК / BSI incidence density rate	3,9	3,7	2,8	3,2	3,8	3,9	1,5	0
Плотность инцидентности ИМВП / UTI incidence density rate	3	16,7	4,2	3,3	18,9	9,8	5,9	3,3

Рисунок 1. Многолетняя динамика инцидентности ИСМП в детской кардиохирургии

Figure 1. Incidence rate trends of healthcare associated infection in pediatric cardiac surgery

Таблица 1. Структура видов ИСМП в детской кардиохирургии

Table 1. Types of healthcare associated infections in pediatric cardiac surgery

Вид инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи / Type of healthcare-associated infection	Количество / Quantity (n)	%
Инфекция нижних дыхательных путей / Lower respiratory tract infection	71	47,0
Инфекция кровотока / Bloodstream infection	30	19,9
– лабораторно подтвержденная / Laboratory confirmed	19	_
— клинический сепсис / clinical sepsis	11	_
Инфекция мочевыводящих путей / Urinary tract infection	29	19,2
Инфекция в области хирургического вмешательства / Surgical site infection	21	13,9
— поверхностная разреза / Superficial SSI	11	_
— глубокая разреза / deep SSI	10	_
Bcero / Total	151	100,0

В рамках исследования проводилась оценка этиологии ИСМП. В ходе этой части работы обследовано 165 пациентов (27.4%), рожденных в перинатальном центре, и 438 детей (72.6%), переведенных из других медицинских организаций (МО) России. Аккумуляция пациентов из различных МО, в том чис-

ле из отделений высокого эпидемиологического риска, приводит к большому количеству «заносов» — поступлению детей, колонизированных широким спектром микроорганизмов, являющихся возбудителями ИСМП. Обобщенный показатель инцидентности ИСМП в неонатальном периоде у детей, ро-

дившихся в перинатальном центре, составил 7,6 на 100 пациентов, у новорожденных, переведенных из других МО России — 46,5 на 100 пациентов.

При анализе 71 случая ИНДП у детей с ВПС после операции на сердце, этиологический агент установлен у 57 человек (80.3%). Среди пациентов с подтвержденным возбудителем у 30 детей из мокроты, смывов из трахеобронхиального дерева, из трахеостомы, из носа и зева выделялся 1 вид микроорганизма, у 20 детей определялось 2 и более вида.

В ходе исследования выявлено, что в структуре возбудителей ИНДП преобладали следующие микроорганизмы: Klebsiella spp. (22.8%), Pseudomonas aeruginosa (17.0%), Acinetobacter spp. (12.5%), Burkholderia spp. (9.1%), Staphylococcus epidermidis (6.8%), Enterococcus spp. (6.8%), Streptococcus spp. (6.8%), Escherichia coli (5.7%), Elizabethkingia spp. (3.4%), Staphylococcus aureus (2.3%), Enterobacter spp. (2.3%), Serratia marcescens (2.3%) и прочие микроорганизмы (2.2%).

Этиологический фактор при возникновении ИК установлен у 19 пациентов (63.3%) из 30. При микробиологическом исследовании крови, удаленных центральных и периферических катетеров выявлен 1 вид микроорганизма в 18 случаях, у одного пациента определено 2 возбудителя.

Klebsiella spp. была ведущим возбудителем ИК (25.0%). Остальные микроорганизмы распределялись следующим образом: Pseudomonas aeruginosa (15.0%), Staphylococcus epidermidis (15.0%), Staphylococcus aureus (10.0%), Acinetobacter spp. (10.0%), Enterococcus spp. (10.0%) и прочие возбудители (15.0%).

Изучение этиологии ИМВП позволило установить возбудителя у 24 пациентов (82.8%). Моноэтиологичность определена у 21 пациента, у трех детей ИМВП была вызвана двумя патогенами.

Структурное распределение этиологии ИМВП представлено следующим образом: Enterococcus spp. (29.6%), Klebsiella spp. (22.1%), Burkholderia spp. (15.0%), Escherichia coli (11.1%), Staphylococcus epidermidis (7.4%), Enterobacter spp. (7.4%), Acinetobacter spp. (3.7%) и прочие (3.7%). Указанные микроорганизмы были выделены при проведении бактериологического исследования мочи и удаленного мочевого катетера.

Ведущая этиологическая роль в развитии ИОХВ у кардиохирургических пациентов детского возраста принадлежала *Staphylococcus epidermidis* (53.3%). Последующие позиции занимали: *Enterococcus spp.* (13.3%), *Acinetobacter spp.* (13.3%), *Staphylococcus haemolyticus* (13.3%), *Klebsiella spp.* (6.8%), прочие микроорганизмы (2.0%). Все указанные микроорганизмы выделены из послеоперационной раны 15 пациентов (71.4%), у 6 человек (28.6%) возбудитель не выявлен.

Всего за анализируемый период в рамках рутинного микробиологического мониторинга проведено 36494 бактериологических исследований материала, полученного от пациентов в ВПС. Определены штаммы микроорганизмов, циркулирующих в отделении для детей с кардиохирургической патологией, и установлена чувствительность их к антибиотикам.

Обобщая результаты микробиологического исследования клинического материала от пациентов, можно отметить, что основными возбудителями ИСМП в детской кардиохирургии выступили: Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Burkholderia spp., Staphylococcus epidermidis и Enterococcus spp. В обобщенной структуре всех возбудителей ИСМП их совокупный удельный вес составил 77.5% (таблица 2).

Таблица 2. Основные возбудители ИСМП в детской кардиохирургии

Table 2. Proportion of most frequent HAI pathogens in pediatric cardiac surgery

1 2 3	
Наименование микроорганизма / Name of microorganism	%
Staphylococcus epidermidis	15,0
Klebsiella spp.	20,9
Pseudomonas aeruginosa	10,9
Acinetobacter spp.	10,4
Enterococcus spp.	12,7
Burkholderia spp.	7,6
Итого / Total	77,5

Выявлено, что *Staphylococcus epidermidis*, циркулирующий в данном отделении, проявлял достаточно высокую чувствительность к антибактериальным препаратам. Однако штаммы, вызывающие ИСМП, обладали высокой лекарственной устойчивостью.

Выделенные от пациентов с ИСМП в 61,4% представлены *Klebsiella pneumoniae*. Данный возбудитель обладал полирезистентностью в 37,9% случаев.

Множественная лекарственная устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* отмечена в 14,7% случаев.

Acinetobacter spp., как возбудители ИСМП, в 70,3% были представлены Acinetobacter baumannii, штаммы которого характеризовались полирезистентностью в 8,5% случаев.

Burkholderia spp. в 83,2% представлена Burkholderia contaminans. 21% штаммов данного возбудителя ИСМП проявлял множественную резистентность.

Практически все выделенные от пациентов с ИСМП *Enterococcus spp.*, были представлены штаммами *Enterococcus faecium*, из которых 23,7% изолятов обладали множественной лекарственной устойчивостью.

Развитие инфекционного процесса было связанно, в основном, с микроорганизмами, сохранившими чувствительность только к антимикробным препаратам резерва. Так, штаммы *Klebsiella pneumoniae* были чувствительны только к меронему, ванкомицину и полимиксину В; *Pseudomonas aeruginosa* — к цефоперазонсульбактаму и полимиксину В; *Acinetobacter baumannii* — к цефоперазон-сульбактаму; *Burkholderia contaminans* — к меронему, триметоприму и цефепиму; *Enterococcus faecium* — к тигециклиду и линезолиду; *Staphylococcus epidermidis* — к ванкомицину и линезолиду.

Следует отметить, что при анализе результатов микробиологического мониторинга, отмечались случаи колонизации детей различными микроорганизмами без развития инфекционного процесса. Структура выделенных бактерий из таких локусов как нос, зев, желудочное содержимое, кал и материал из трахеостомы, не вызвавших клинических проявлений, представлена в таблице 3. Наибольший удельный вес принадлежит штаммам Staphylococcus epidermidis (33,4%).

Все микроорганизмы, отраженные в таблице 3, которые были выделены от детей с ВПС после операции на сердце, но не вызвавшие течение инфекционного процесса, обладали широким спектром чувствительности к антимикробным препаратам.

Таблица 3. Микроорганизмы, колонизирующие пациентов без ИСМП

Table 3. Microorganisms isolated from patients without HAI

Hаименование микроорганизма / Name of microorganism	%
Staphylococcus epidermidis	33.4
Staphylococcus aureus	16.3
Escherichia coli	20.0
Enterococcus spp.	18.7
Enterobacter spp.	3.8
Streptococcus spp.	3.8
Прочие / Other	4.0

Необходимо отметить, что колонизация пациентов может иметь эпидемиологическое значение, приводя к внутрибольничному распространению штаммов микроорганизмов и повышению риска развития ИСМП. Среди всех больных с ИСМП у 78 (58,2%) пациентов были выявлены положительные результаты микробиологического обследования, проведенного в момент госпитализации, т.е. уже были колонизированы при поступлении в отделение.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют, что у пациентов детского возраста с ВПС после оперативного лечения имеется высокий риск развития ИСМП, наиболее часто протекающий в виде ИНДП. В возрастной структуре пациентов с ИСМП преобладали дети периода новорожденности. Гендерных различий в частоте ИСМП отмечено не было.

Этиологическая структура возбудителей ИСМП в детской кардиохирургии представлена широким разнообразием микроорганизмов. Основными возбудителями ИСМП в детской кардиохирургии являются Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Burkholderia spp., Staphylococcus epidermidis и Enterococcus spp.

Колонизация пациентов различными микроорганизмами на различных этапах оказания медицинской помощи может иметь эпидемиологическое значение и способствовать повышению риска развития ИСМП. В МО, аккумулирующих в себе пациентов из различных стационаров, в том числе из отделений с высоким эпидемиологическим риском, необходим активный мониторинг за циркулирующими возбудителями, с определением чувствитель-

ности к антимикробным препаратам. Качественный микробиологический мониторинг в совокупности с информацией о чувствительности к антимикробным препаратам являются гарантом назначения корректной таргетной терапии, а также позволяет прогнозировать эпидемиологическое неблагополучие.

Список литературы / References

- 1. *Бокерия Е.Л.* Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца / Е.Л. Бокерия // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64, № 3. С. 5–10. [*Bokeria E.L.* Perinatal cardiology: present and future. Part I: congenital heart defects / E.L. Bokeria // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics, 2019, Vol. 64, No. 3. pp. 5–10 (in Russian)].
- 2. Белозеров Ю.М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе / Ю.М. Белозеров, Л.В. Брегель, В.М. Субботин // Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014. Т. 6. С. 7-11. [Belozerov Yu.M. The prevalence of congenital heart defects in children at the present stage / Yu. M. Belozerov, L.V. Bregel, V.M. Subbotin // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics, 2014, No. 6. pp. 7–11 (in Russian)].
- 3. *Turcotte R.F.* Health care—associated infections in children after cardiac surgery /R.F. Turcotte, A. Brozovich, R. Corda, R.T Demmer, K.V Biagas, D. Magnino, L. Covington, A. Ferris, B. Thumm, E. Bacha, A. Smerling, L. Saiman//Pediatr Cardiol. 2014. Vol. 35, No. 8. P. 1448—1455. DOI: 10.1007/s00246-014-0953-z
- 4. *Grisaru-Soen G*.Nosocomial infections in pediatric cardiovascular surgery patients: a 4-year survey / G. Grisaru-Soen, G. Paret, D. Yahav, V. Boyko, L. Lerner-Geva// Pediatr Crit Care Med. 2009. Vol. 10, No. 2. P. 202—206.DOI: 10.1097/PCC.0b013e31819a37c5
- 5. *Hatachi T.* Risk factors for Healthcare-Associated Infections After Pediatric Cardiac Surgery /T. Hatachi, T. Kachibana, Yu Inata, Y. Tominaga, A. Hirano, M. Kyogoku, K. Moon, Y. Shimizu, K. Isaka, M. Takeuchi Текст: непосредственный// Pediatric Critical Care Medicine. 2018. Vol. 19, No. 3. P. 237—244.DOI: 10.1097/PCC.00000000000001445
- 6. *Garci'a H*. Risk factors for nosocomial infections after cardiac surgery in newborns with congenital heart disease. / H. Garci'a, B. Cervantes-Luna, H. Gonza'lez-Cabello, G. Miranda-Novales// Pediatrics and Neonatology. 2018. Vol. 59, No. 4. P. 404—409. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.11.014

Контакты: *Набиева Анна Сергеевна*, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: hamatum@bk.ru, +7 -951 676 75 57.

Сведения об авторах:

Асланов Батырбек Исмелович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитолоиги дезинфектологии. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6890-8096, SPIN-код: 3787-6898.

Набиева Анна Сергеевна — заведующий эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог, ассистент кафедры общей гигиены, аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2519-7589, SPIN-код: 4579-1621.

Шилохвостова Екатерина Михайловна — врач-дезинфектолог, заведующий отделом камерной и профилактической дезинфекции. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1077-9092, SPIN-код: 7633-9909.

Малашенко Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, врач-эпидемиолог. ORCID: http://orcid. org/0000-0002-6160-1497, SPIN-код: 6111-0849.

Забродская Анастасия Константиновна — студент. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2068-4297.

Материал поступил в редакцию 29.06.2022

Набиева А.С., Асланов Б.И., Шилохвостова Е.М., Малашенко А.А., Забродская А.К. Эпидемиологическая характеристика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в детской кардиохирургии // Профилактическая и клиническая медицина. — 2022. — № 3 (84). — C. 36-41. DOI: $10.47843/2074-9120_2022_3_36$

UDC: 616.12-089.84 ©North -Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_36.eng

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEALTHCARE ASSOCIATED INFECTIONS IN PEDIATRIC CARDIAC SURGERY

A.S. Nabieva^{1,2}, B.I. Aslanov², E.M. Shilohvostova¹, A.A. Malashenko³, A.K. Zabrodskava¹

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

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

³Saint-Petersburg children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology named after K.A. Rauhfus. Russia, 190961, Saint-Petersburg, Ligovsky avenue, 8

Abstract

Introduction. The development of a medical care system and the improvement of the treatment approaches of congenital heart defects, resulted in an increase in the number of cardiac surgery patients, including newborns, exposed to risk factors for healthcare associated infections (HAI).

The aim of the study was to identify the epidemiological features of HAI in pediatric cardiac surgery.

Materials and methods. A descriptive epidemiological study was performed. The study included children with congenital heart defects born in the perinatal center of St. Petersburg transferring from other medical facilities and who underwent cardiac surgery during 2014–2021. The descriptive epidemiological characteristics of HAI among patients of different ages, including newborns (0–28 days), were analyzed. Microbiological studies were used to determine the HAI pathogens and antimicrobial resistance.

Results. In total, the study included 603 pediatric patients, who underwent 643 surgical interventions. As a result of the study, the incidence density of HCAI was determined -15.6 (13.26–18.32) per 1000 patient days. Among all types of HAIs, lower respiratory tract infections predominate, the incidence density rate (IDR) per 1000 ventilator days was 18.1 (14.18–22.80). The IDR of urinary tract infections was 8.2 (5.49–11.74) per 1000 days of bladder catheterization; bloodstream infections IDR -2.9 (1.94–4.09) per 1000 central line days. The incidence rate of surgical site infections was 3.3 (2.03–4.95) per 100 surgeries.

The main causative agents of HAI in pediatric cardiac surgery have been identified.

Conclusion. It was revealed that in pediatric cardiac surgery the incidence rates of HAI are high. The etiological structure of causative agents of HAI after cardiac surgery is represented by a wide variety of pathogens. Colonization of patients with pathogens at various stages of medical care might be epidemiologically important and could increase a risk of HAI. In medical facilities accumulating patients from various hospitals, active monitoring of circulating pathogens is necessary, with the determination of antimicrobial susceptibility.

Key words: health care associated infections, congenital heart.

Contacts: Nabieva Anna, Russia, 194100, St. Petersburg, st. Litovskaya, 2. E-mail: hamatum@bk.ru, +7 -951 676 75 57.

Information about authors:

Batyrbek Aslanov — MD, PhD, D.Sc, Head of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology. ORCID:http://orcid.org/0000-0002-6890-8096; SPIN-code: 3787-6898.

Anna Nabieva — head of the epidemiological department, epidemiologist, assistant of the department of general hygiene. postgraduate student of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2519-7589, SPIN-code: 4579-1621.

Ekaterina Shilokhvostova — disinfectologist, head of the department of chamber and preventive disinfection. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1077-9092, SPIN-code: 7633-9909.

Anastasia Malashenko — MD, PhD, epidemiologist. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6160-1497, SPIN-code: 6111-0849. Anastasia Zabrodskaya — student. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2068-4297.

Accepted 29.06.2022

Nabieva A.S., Aslanov B.I., Shilohvostova E.M., Malashenko A.A., Zabrodskaya A.K. Epidemiological characteristics of healthcare associated infections in pediatric cardiac surgery // Preventive and clinical medicine — 2022. — No. 3 (84). — P. 36–41 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_36.eng

УДК: 616.231:616.233:616-006 © ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_42

РАДИОБИОЛОГИЯ ВЫСОКОДОЗНОЙ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

А.И. Арсеньев^{1,2}, С.Н. Новиков¹, С.В. Канаев¹, С.А. Тарков¹, Е.А. Арсеньев¹, А.А. Барчук¹, Ю.С. Мельник¹, А.О. Нефедов³, Р.В. Новиков¹, К.Э. Гагуа¹, Н.Ю. Аристидов^{1,2}, Ф.Е. Антипов¹, Ю.О. Мережко¹, А.Ю. Зозуля¹, Н.Д. Ильин¹, Ю.В. Семилетова^{1,2}, А.А. Рязанкина^{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. Ленинградская, дом 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

Литературный обзор посвящен основным проблемам радиобиологии, определяющей основы лучевой терапии, описывающей реакции нормальных и патологических тканей на облучение и их механизмы. Внедрение различных вариантов гипофракционирования, высокодозного облучения, в том числе стереотаксической лучевой терапии и радиохирургии показало, что радиобиология опухолей и нормальных тканей при использовании этих методов не соответствует традиционным представлениям, характерным для классического фракционирования, а 4R/5R концепции радиобиологии не могут адекватно объяснить возникающие эффекты. При высоких дозах облучения преобладает непрямая гибель опухолевых клеток, возникающая в результате ишемии после летального повреждения эндотелиальных клеток и разрушения микрососудов, что обеспечивают немедленную тяжелую сосудистую реакцию и последующее подключение иммунного ответа. Был предложен ряд модифицированных моделей, устраняющих несоответствие изоэффектов обычного фракционирования и стереотаксического облучения, однако, ни одна из них обеспечивает точную оценку выживаемости клеток в диапазоне высоких доз. Основные понятия радиобиологии можно свести к нескольким взаимосвязанным моделям: линейно-квадратичной, сосудистой, иммунной и немишенной. Обоснована необходимость создания единой комплексной модели, объединяющий предыдущие. Совместное использование ионизирующего излучения, системной терапии и иммунотерапии может генерировать синергические эффекты за счет воздействия на все звенья противоопухолевого ответа.

Ключевые слова: радиобиология; высокодозное облучение; стереотаксическая лучевая терапия; изоэффекты; модифицированные линейно-квадратичные модели; сосудистые, иммунные и немишенные модели облучения.

Введение

Радиобиология обеспечивает и формирует концептуальный базис лучевой терапии (ЛТ), обозначая и объясняя процессы, которые лежат в основе реакции опухолевых и нормальных тканей на облучение. Особенностью действия ионизирующих излучений на живые объекты является беспрецедентное несоответствие малой величины энергии, поглощенной биологическим объектом, и высокой степенью выраженности биологического эффекта (радиобиологический парадокс). Воздействие ионизирующего излучения на биологические объекты генерирует последовательность процессов, которые могут быть разделены на три фазы: физическую, химическую и биологическую. В основе первичных радиационно-химических изменений молекул лежит два механизма: прямое и непрямое действие, которые не суммируются, а усиливают одно другое. Во втором случае молекула непосредственно не поглошает энергию ионизирующего излучения, а получает ее путем передачи от другой молекулы, радикала или иона. Прямое действие излучения ответственно за 10-20% лучевого поражения, а косвенное — за 80-90% [1, 3, 10].

Радиобиологические эффекты — это функциональные и морфологические изменения, развивающиеся в организме в результате воздействия на него излучения и зависящие от его вида и интенсивности. По механизмам формирования радиобиологические эффекты могут быть мишенными и немишенными. Мишенные возникают непосредственно в облученных клетках и могут быть детерминированными (неизбежными) и стохастическими (вероятностными). Детерминированные эффекты дозозависимы и подразделяются на: а) ближайшие последствия (лучевая болезнь; локальные лучевые повреждения, стерилизация) и б) отдаленные последствия (радиосклеротические процессы, радиоканцерогенез, радиокатарактогенез и прочие). Ориентировочным порогом возникновения детерминированных эффектов для людей является разовая доза примерно в 0,25 Зв. Стохастические эффекты не зависят от дозы и делятся на соматико-стохастические (лейкозы и опухоли), генетические (доминантные и рецессивные генные мутации, хромосомные аберрации) и тератогенные эффекты. Немишенные эффекты возникают в клетках, которые не подвергались непосредственному радиационному воздействию [6, 9].

Исторически, уже через год после открытия Х-лучей в 1895 году В.К. Рентгеном начаты попытки их использования в онкологии. Основные понятия и постулаты радиационной биологии были разработаны до появления современных лучевых технологий, когда помимо мишени и нормальные ткани получали значительные дозы во время длительных курсов фракционированного облучения. К современным технологиям, прежде всего, относятся IMRT (intensity-modulated radiation therapy — лучевая терапия, модулированная по интенсивности), IGRT (image-guided techniques radiation therapy — лучевая терапия, контролируемой по изображениям) и VMAT (volumetric modulated arc therapy — объемно модулированная дуговая терапия, или лучевая терапия, модулированная по объёму). Стереотаксическая лучевая терапия и радиохирургия (stereotactic body radiation therapy — SBRT; stereotactic ablative radiotherapy — SABR; stereotactic radiosurgery — SRS), — виды дистанционной лучевой терапии, позволяющие в короткие сроки производить точную доставку к опухоли высокой дозы излучения с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей. Методы были внедрены в 1967г. для лечения интракраниальных опухолевых поражений, а в 2001г. одобрены FDA (Food and Drug Administration) для экстракраниальных новообразований. Более безопасно использование стереотаксического высокодозного облучения в параллельных органах, таких как легкие, печень, поджелудочная железа, почки и простата, поскольку это позволяет их отношение доза/объем. Последовательные органы (пищевод, желудок, кишечник, спинной мозг, кожа), как правило, меньше подходят для этих режимов. Многочисленные клинические исследования и мета-анализы продемонстрировали высокий локальный контроль (local control — LC) при проведении SRS/SBRT/SABR. Так, SBRT при функционально неоперабельном раке легких показала 3-летнюю частоту LC первичной опухоли 97,6% при 3-летней общей выживаемости 55%. Локальный контроль при метастатических поражениях позвоночника достигает 80-90% [1, 3, 10].

Классический принцип конвенциальной фракционной радиотерапии определяет истощение и гибель тканевых стволовых клеток предшественников, как обязательное условие успешного лечения опухоли. Эффект ЛТ основан на том, что большинство типов опухолевых клеток имеют меньшую способность к репарации лучевых повреждений по сравнению с клоногенными клетками нормальных тканей. Практически с первых шагов использования радиации в медицине был признан фундаментальный принцип ЛТ — концепция терапевтического отношения, подхода «риск против пользы». Терапевтическое отношение подразумевает взаимосвязь благоприятных и неблагоприятных эффектов ЛТ, соотношение между вероятностями контроля опухоли и повреждения нормальной ткани. Диапазон между эффективной и токсической дозами называют терапевтическим окном или окном безопасности. Фракционированное облучение низкими дозами позволяет во время межфракционного интервала более эффективно восстанавливаться здоровым тканям, увеличивая терапевтическое соотношение.

За гибель клеток от ионизирующего излучения во многом ответственны двухцепочечные разрывы ДНК. Митотическая катастрофа является наиболее частым механизмом смерти клеток — две хромосомы фрагментируются под воздействием радиации и впоследствии сливаются. Форма кривой выживаемости доза-ответ для большинства опухолевых клеток показывает начальную плечевую область, за которой следует простая экспонента, когда она отображается как логарифм выживаемости в зависимости от дозы. После высокодозной ЛТ в отличии от обычного дистанционного облучения (external beam radiotherapy — EBRT) гибель клеток происходит чаще не путем апоптоза, а через некроптоз. Апоптоз регулируемый процесс программируемой клеточной гибели, в результате которого клетка распадается на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Фрагменты погибшей клетки быстро (в среднем за 90 минут) фагоцитируются макрофагами либо соседними клетками, минуя развитие воспалительной реакции. Одной из основных функций апоптоза является уничтожение дефектных (повреждённых, мутантных, инфицированных) клеток. Некроптоз программируемая некротическая гибель клетки, сопровождаемая активацией рецептора, взаимодействующего с протеинкиназой-3. На молекулярном уровне при некроптозе происходит строго регулируемая сборка внутриклеточного комплекса, известного как некросома, запускаемая рецепторами смерти. В отличие от апоптоза, некроптоз сопровождается сильным иммунным ответом: погибающая клетка высвобождает молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями, которые активируют иммунитет. Именно этим обусловлены многие радиобиологические процессы, сопровождающие высокодозное облучение.

Принципы «четырёх R» (4R) в радиобиологии были описаны H.R. Withers (1975) для обычной дистанционной фракционированной ЛТ (EBRT), став краеугольным камнем радиобиологической теории. Основными постулатами принципа 4R были — 1) репарация (repair), 2) реоксигенация (reoxygenation), 3) перераспределение (redistribution) и 4) реопуляция (repopulation). Позже был предложен пятый важный аспект (5R) — радиочувствительность (radiosensitivity). В условиях EBRT «реоксигенация» и «перераспределение» увеличивают радиочувствительность опухолевых клеток и способствуют их уничтожению, а «репарация» и «репопуляция», наоборот, связаны с возникновением радиационной устойчивости и снижением радиочувствительности. Достаточно быстро пришло понимание, что 4R/5R концепции радиобиологии не могут адекватно объяснить эффекты высокодозного облучения [3,8].

При реализации SRS/SBRT/SABR возможности восстановления клеток опухоли (репарации) уменьшаются, а токсичность доставленной дозы увеличивается, что компенсируется уменьшением повреждения нормальной ткани, в связи с обеспечением высокоточной доставки дозы. Обычное фракционирование облегчает реоксигенацию за счет снижения общей потребности в кислороде, поскольку масса опухоли постепенно сокращается при лечении.

В публикации Z. Fuksetal. (2005) было показано, что крупные фракции (> 10 Гр) активируют быстрый эндотелиальный апоптоз посредством расположенной на мембране кислой сфингомиелиназы (sphingomyelinase), которая высвобождает про-апоптотическое соединение — церамид (ceramide) [8]. В случае SRS/ SBRT/SABRycкоренная доставка тумороцидных доз предотвращает опухолевую экспансию и репопуляцию, что особенно характерно для быстро делящихся опухолей. После высокодозного облучения клеточный цикл полностью блокируется на всех фазах, следовательно, перераспределение опухолевых клеток невозможно, поскольку как чувствительные, так и нечувствительные опухолевые клетки погибают. Различия в радиочувствительности опухолевых клеток имеют существенное значение при небольших разовых дозах, свойственных конвенциональному фракционированию. В то же время использование высоких доз показывает, что в экспоненциальной части кривой доза-ответ влияние индивидуальной радиочувствительности стирается. Крупные фракции и короткое время облучения предотвращает селекцию стволовых клеток, наиболее устойчивых к радиации благодаря усиленной репарации ДНК, вторичной по отношению к усилению функции контрольных точек клеточного цикла [8,9].

В целом, можно констатировать, что опухолевый ответ на ионизирующее излучение реализуется посредством нескольких механизмов: 1) прямое цитотоксическое повреждение опухолевых клеток, вызванное повреждением ДНК, которое происходит как при низких, так и при высоких дозах на фракцию; 2) непрямая гибель опухолевых клеток, которой предшествует повреждение сосудов и эндотелиальных клеток, преимущественно при высоких дозах за фракцию; 3) непрямая гибель опухолевых клеток, за счет подключения иммунных механизмов; 4) реализация немишенных механизмов смешанного генеза. При высоких дозах облучения преобладает непрямая гибель опухолевых клеток, возникающая в результате ишемии после летального повреждения эндотелиальных клеток и разрушения микрососудов, что обеспечивают немедленную тяжелую сосудистую реакцию и последующего подключения иммунного ответа.

Цель

Провести анализ данных литературы, относящихся к основным проблемам радиобиологии и биологическому воздействию ионизирующих излучений, определяющих основы лучевой терапии, описывающих механизмы и процессы реакции нормальных и патологических тканей на обычное фракционированное и высокодозное облучение в парадигме нескольких взаимосвязанных моделей: линейно-квадратичной, сосудистой, иммунной и немишенной.

Материалы и методы

Поиск литературы был проведен в марте-июне 2022 года с использованием медицинских баз данных: Medline / PUBMED / EMBASE и Cochrane Library. Публикации включались согласно критериям приемлемости — когортные и рандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры. Был использован подход GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для формулирования вопросов в формате PICO (Patient, Intervention, Comparator, and Outcome — пациент, вмешательство, компаратор и результат) и обобщения фактических данных.

Результаты и обсуждение

При использовании фракционированной ЛТ возникают различия в эффективности лечения в зависимости от количества фракций, времени между ними, общей дозы и продолжительности лечения. Путем построения общей дозы, необходимой для определённого эквивалента в конкретной ткани, в зависимости от переменных параметров лечения может быть получена так называемая кривая «изоэффекта». До появления линейно-квадратичной использовались 3 основные математические модели (линейные гипотезы), которые позволяли рассчитать биологические эквиваленты для различных режимов облучения: 1) модель Страндквиста (M. Strandqvist, 1944); 2) модель NSD Эллиса (EllisF., 1966); 3) модель Ортона—Эллиса (С. Orton и F. Ellis, 1973). Однако, поскольку они были основаны на ранних кожных реакциях, то оказались плохо приспособлены для моделирования поздних осложнений в нормальных тканях. При этом с появлением оборудования для ЛТ с мегавольтным напряжением, которое позволяло лечить глубоко расположенные опухоли, именно повреждение внутренних органов, а не кожи, стало ограничивающим дозу [3,10,11].

Линейно-квадратичная модель (linear-quadratic model — LO-модель)

Практически сразу было отмечено, что линейные гипотезы оказались во многих случаях несостоятельными и для математического моделирования были предложены квадратическая и линейно-квадратическая гипотезы. Квадратическая гипотеза количественно описывает фракцию выживания как функцию квадрата дозы. Эта гипотеза носит весьма ограниченный характер и используется в очень редких случаях. Линейно-квадратическая гипотеза базируется на предположении о существовании 2 компонент (α/β) , определяющих гибель клеток — одна из них пропорциональна дозе (линейная компонен- $\tau a - \alpha D$), другая (квадратическая — βD^2) — квадрату дозы. При этом обе компоненты могут быть обусловлены одними и теми же клеточными повреждениями и зависят от дозы, типа и интенсивности облучения, а не являются следствием сосуществования двух независимых процессов повреждения.

Первыми основные положения линейно-квадратичной модели в 1942 г. описали D.Е. Lea и D.G. Catcheside Модель LQ заложила основу для исследования изоэффектов облучения, которые описывают взаимосвязь между дозой, временем, размером фракции и клиническим эффектом излучения. Затем она был расширена для моделирования эффектов 4R/5R. Линейно-квадратичное уравнение для кривых выживаемости клеток опухолей человека — (surviving fraction — SF- фракция выживших клеток) и описания изоэффектов облучения (LQ-модель) рассчитывается по формуле:

SF=exp(- α D- β D²), или -ln(SF)= α D + β D²,

где D — поглощенная доза ионизирующего излучения; α и β — эмпирические коэффициенты. Значения параметров α и β определяются по кривым выживаемости стволовых клеток. Определить величину этих параметров отдельно для клеток в составе ткани невозможно, но возможна оценка отношения α/β при равноэффективных режимах. Отношение α/β измеряется в единицах «Грей» (Гр) и численно соответствует дозе, при которой линейная функция, характеризующая гибель клеток α D, эквивалентна квадратичной β D².Линейная компонента [exp(- α D)] обусловлена однотрековыми (или одноударными) событиями, в то время как квадратичная [exp(- β D²)] — двухтрековыми (или многоударными) событиями [3, 10].

Распространено неправильное представление о том, что соотношения α/β в LQ получены из кривых выживаемости клеток. На самом деле они получены из мультифракционных экспериментов in vivo и являются отражением составной кривой зависимости дозы, которая была дополнительно изменена под влиянием 5R. Соотношения α/β , как правило, низкие для тканей с поздним ответом (от 1 до 6 Гр, в среднем около 2,5–3 Гр) и высокие для тканей с ранним ответом и опухолей (от 7 до 20 Гр, в среднем около 10 Гр).

Основная проблема высокодозного облучения заключается в том, что формула LQ описывает непрерывно изгибающуюся кривую доза-ответ (компонент βD²), тогда как при SRS/SBRT чаще всего наблюдается простой экспоненциальный ответ, что приводит к переоценке токсичности лечения. Клиническая эффективность SRS/SBRT существенно превосходит ожидания, построенные на классической LQ модели и традиционных радиобиологических принципах. Большинство исследователей считают, что при высокодозных режимах облучения (более 10 Гр) биологические эффекты не согласуются с LQ моделью и предлагают переосмыслить их характер, формулируя «новую радиобиологию — new radiobiology». Эта концепция смещает радиобиологическую парадигму в сторону определяющей роли сосудистых и иммунных механизмы [1, 2, 7, 9, 11].

Различия в ответах тканей или опухолей могут быть рассчитаны с использованием ВЕО — биологически эффективной дозы (BED — biologically effective dose), полученной из дробной части дозы d, доставленной п раз: BED=nd(1+d/ α / β). Был предложен ряд моделей, устраняющих несоответствие ВЕО обычного фракционирования с дозами, полученными с помощью SRS/SBRT.К модифицированным линейно-квадратичным моделям относятся: 1) кубическая модель; 2) экстраполяционная доза ответа (Extrapolated Response Dose — ERD, Barendsen G.W., 1982); 3) фактор дозировки фракционирования (Fractionation dosage factor — FDF, Thames H.D. и Hendry J.H., 1987); 4) линейно-квадратичная эквивалентная доза для фракций 2 Гр (Linear-quadratic equivalent dose for 2 Gy fractions — LQED2, FowlerJ.W., Steel C., 2002); 5) модель потенциально летального смертельного исхода (lethal-potentially lethal-LPL, Fan Y. и Paliwal В.,2003); 6) модифицированная LQ модель М. Guerrero, 2004); 7) универсальная модель кривой выживаемости (Universal Survival Curve —

USC model, C. Park, 2008); 8) Обобщенная линейноквадратичная модель (Generalized LQ model — gLQ, J.Z. Wangetal, 2010) [3,6,8,10].

Однако, ни традиционная LQ, ни одна из модифицированных моделей не могут обеспечить точную оценку выживаемости клеток в диапазоне высоких доз, используемых при SRS/SABR/SBRT/ HDR-BT, поскольку они не учитывают сосудистые, иммунные и другие факторы, выходящие на первый план в этих условиях. Кривые выживаемости клеток, на которые влияют эти факторы, значимо отклоняются от прогноза. Для тестирования и улучшения модифицированных LQ моделей необходимо больше экспериментальных и клинических данных, и их следует с осторожностью использовать в клинической практике. Всякий раз полученный результат BED следует рассматривать только как ориентировочный. При возникновении сомнений, связанных с токсичностью нормальных тканей при SRS/SBRT следует соблюдать эмпирически установленные ограничения доз и допуски из литературы. Продолжают создаваться сложные многофакторные компьютерные программы с интегральными алгоритмами, моделирующими исходы лучевой терапии [3, 5, 6, 8, 10].

Роль сосудистых механизмов в реализации эффекта от проведения высокодозного облучения

Сосудистая сеть имеет важное значение в выживании опухолевых клеток, оказывает прямое влияние на микроокружение опухоли, её оксигенацию, кислотность, пролиферативный потенциал. В сравнении со строго иерархичной сетью нормальных тканей сосудистая сеть опухолей несовершенна, дефектна, структурно аномальна с извилистыми, расширенными, удлиненными и мешковидными участками. Сосуды опухолей негерметичны из-за неполноценной и хаотичной выстилки сосудов, на некоторых участках имеются сдавления 1) опухолевыми массами и 2) интерстициальным компонентом, в связи с плохим лимфатическим дренажом. Ветвление новообразованных сосудов нерегулярно, с плохим трехмерным охватом объема опухоли и наличием значительных бессосудистых гипоксических и закисленных областей с высоким уровнем рН. Эндотелиальные клетки сосудов опухоли гораздо более радиочувствительны, чем клетки сосудистой сети нормальных тканей и их гибель приводит к разрушению стенки сосуда. Нарушение проницаемости и экстравазация плазмы увеличивает концентрацию эритроцитов в капиллярах, замедляет перфузию крови, повышает давление интерстициальной жидкости в опухоли и вызывает сосудистый коллапс [6, 8, 9].

При традиционной фракционированной ЛТ роль сосудистой сети опухоли рассматривается как модулирующий фактор ответа опухоли на облучение посредством реоксигенации гипоксических клеток после каждой фракции. В ответе опухоли на фракционированную ЛТ низкими дозами преобладает гибель клеток в результате радиационно-индуцированного повреждения ДНК. Первыми погибают радиочувствительные, насыщенные кислородом клетки. Последующая реперфузия и реоксигенация с каждой фракцией излучения переводит гипокси-

ческие клетки в радиочувствительные. Кровоток не изменяется, или незначительно увеличивается в начале курса, а затем снижается в его конце.

Сосудистые эффекты высокодозного облучения выглядят иначе — преобладает непрямая гибель опухолевых клеток, возникающая главным образом в результате ишемии после летального повреждения эндотелиальных клеток и разрушения микрососудов, что обеспечивают немедленную тяжелую сосудистую реакцию. Нарушение проходимости даже небольшого сегмента капилляра, соответствующего одной эндотелиальной клетке, приводит к лавинообразному повреждению более 2000 опухолевых клеток [3, 10].

В ответ на высокие разовые дозы облучения (>8-10 Гр) кислая сфингомиелиназа (ASMase — Acid sphingomyelinase) эндотелиальных клеток транслоцируется во внешний отдел клеточной мембраны, где гидролизует сфингомиелин (sphingomyelin — SM) с образованием церамида. Церамиды — подкласс липидных молекул, самый простой тип сфинголипидов — состоят из сфингозина и жирной кислоты и являются важным липидным компонентом клеточной мембраны и синтеза сфингомиелина, а также сигнальной молекулой, участвуя в клеточной дифференцировке, пролиферации и апоптозе. Церамид активирует апоптотический каскад. Проангиогенные факторы, такие как сфингозин-1-фосфат (sphingosine-1-phosphate — S1P), VEGF и bFGF, проявляют защитный антиапоптотический эффект, если присутствуют в достаточных количествах. Гибель опухолевых клеток в этом процессе — вторичный эффект повреждения сосудов. Подобный подход контрастирует с классической теорией индуцированной ионизирующим излучением гибели клеток, происходящей по опосредованному р53 пути в результате повреждения клеточной ДНК. Эндотелиальные клетки особенно уязвимы к радиационно-индуцированному апоптозу через путь ASMase, поскольку у них в 20 раз выше уровень секреторной ASMase по сравнению с другими типами клеток.

Один из подходов к повышению эффективности ЛТ воздействием на сосудистые механизмы заключается в попытках одновременного угнетения ангиогенеза. Так, Е.А. Kleibeuker (2012) в своей публикации описали явление сосудистой нормализации ремоделирования дисфункциональной опухолевой сосудистой сети, заключающееся в увеличении количества перицитов, оптимизации базальной мембраны и уменьшении дилатации сосудов в ходе проведения ангиостатической терапии [6, 10]. Однако угнетение ангиогенеза вызывает снижение плотности сосудов и уменьшение перфузии, соответственно, вызывает гипоксию опухоли и повышение радиорезистентности. Для переходного периода нормализации сосудов, улучшения перфузии и оксигенации опухоли в процессе антиангиогеннной терапии предложен термин «окно нормализации», которое вместе с индуцированной облучением передачей сигналов проангиогенеза обеспечивает рациональное сочетание антиангиогенной и лучевой терапии.

В публикации J.P. Truman (2010) продемонстрировано, что локальный уровень церамидов во

внешней оболочке плазматической мембраны определяет, находятся ли эндотелиальные клетки в антиапоптотическом (проангиогенном) или проапоптотическом (антиангиогенном) состоянии. Соответственно существует возможность использовать антиангиогенную терапию для усиления церамидной сигнализации. Восстановление уровня церамида в клетках, где путь ASMase ранее был ингибирован VEGF/bFGF, вновь способно запустить апоптоз. Мощное, но быстро преходящее ингибирование рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) может быть достаточным, чтобы вызвать синергию с SBRT, что указывает на важность сроков доставки антиангиогенных препаратов — непосредственно перед облучением [6, 8].

Радиоиммунология высокодозного облучения

Иммунный ответ после SRS/SBRT/SABR во многом определяет локальный контроль (local control — LC) опухоли. Высокодозное облучение способствует высвобождению опухолевых антигенов и молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (damage-associated molecular pattern — DAMP), что является первым шагом каскада активации антиген-презентирующих дендритных клеток (dendritic cells — DCs). DC поглощают, обрабатывают и перекрестно представляют опухолевые антигены с помощью главного комплекса гистосовместимости I класса (major histocompatibility complex — MHC) для активации CD8+ цитотоксических Т-клеток (cytotoxicT-cells — CTL), которые отвечают за уничтожение выживших после облучения клоногенов. Высокодозное облучение может генерировать эффекты аутоиммунизации, как бы создавая противоопухолевую аутологичную вакцину in situ, индуцируя противоопухолевый иммунитет [6, 10].

Облучение может приводить к увеличению инфильтрации опухоли лимфоцитами с помощью двух основных механизмов: 1) увеличение проницаемости сосудистой сети опухоли и повышение экспрессии молекул эндотелиальной адгезии, что приводит к усилению экстравазации иммунных клеток и 2) высвобождение хемокинов для стимуляции миграции и инвазии иммунных клеток.

Основными феноменами иммунного ответа на облучение являются: 1) усиленная облучением презентация антигенов (radiation-enhanced antigen presentation — REAP); 2) индуцированные облучением DAMP сигналы, ассоциированные с клеточным повреждением (Radiation-Induced DAMP Signals); 3) индуцированная облучением вирусная мимикрия (Radiation-Induced Viral Mimicry); 4) иммуносупрессивные эффекты лучевой терапии (Immunosuppressive Properties of RT); 5) уход опухоли от иммунного ответа и радиорезистентность (Immune Evasion by Tumors and Radioresistance); 6) облучение, как иммуномодулирующее средство, характер которого определяется дозой и фракционированием (Radiation as an Immunomodulatory Drug: Effect of Dose and Fractionation of RT) [5, 7, 9, 11].

DAMP — молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением это молекулы, инициирующие неинфекционный воспалительный ответ. Белки DAMP находятся в клеточном ядре и внутриклеточной жидкости, их перемещение на поверхность

клетки, или в межклеточное пространство (из восстановленной среды к окисленной) приводит к денатурации. После некроза клеток опухолевая ДНК также высвобождается и превращается в DAMP. То есть DAMP-молекулы возникают в процессе повреждения клеток и клеточного стресса, особенно при иммуногенной гибели клеток (immunogenic cell death — ICD). Причем облучение индуцирует ICD и экспрессию сигналов DAMP дозозависимым образом. В процессе иммунного ответа на гибель опухолевых клеток рекрутируются иммунные эффекторные клетки в микроокружении опухоли (ТМЕ – tumor microenvironment) либо с индукцией толерантности к Т-клеткам, либо с активацией противоопухолевого иммунитета. Дендритные клетки получают 2 типа сигналов: 1) "съешь меня — eat те" представленный транслокацией цитоплазматического калретикулина (calreticulin) на клеточную мембрану для поглощения погибших клеток; 2) сигнал «опасности — danger», который активирует обработку и презентацию антигена Т-клеткам [4, 5, 7, 10, 11].

Индуцированная облучением вирусная мимикрия (Radiation-Induced Viral Mimicry) обусловлена тем, что радиационно-индуцированный генотоксический стресс (genotoxicstress) приводит к накоплению продуктов двухцепочных разрывов ДНК (dsDNA), состоящих из митохондриальной ДНК (mtDNA) и геномной ДНК (gDNA), а также РНК в цитозоле опухолевых клеток, имитируя вирусную инфекцию. Облучение может индуцировать экспрессию эпигенетически "заглушенных" вирусных генов в опухоли и индуцировать иммунный ответ [5, 9, 11].

Описаны возможный уход опухоли (адаптивное уклонение) от иммунного ответа и радиорезистентность (Immune Evasion by Tumors and Radioresistance).

Прогрессирование опухоли после лечения проходит через несколько этапов: 1) элиминация мутировавших клеток с помощью иммунного надзора; 2) стадия равновесия и покоя; 3) адаптивное уклонение от иммунного распознавания, подавление иммунной системы и включение ее элементов в механизмы опухолевого роста. Все клетки экспрессируют МНС класса І на своей поверхности, предоставляя образцы эндогенных пептидов, загружаемых в эндоплазматическом ретикулуме для обеспечения иммунного распознавания. Часто опухолевые клетки для ухода от ответа снижают экспрессию антигенов в МНС класса I из-за эпигенетического подавления экспрессии генов. В процессе эволюции и селекции опухоли адаптивное уклонение включает в себя потерю антигенных свойств и формирование неиммуногенных клонов. Адаптивное уклонение путем иммунного редактирования является одним из факторов развития резистентности к иммунотерапии. Так, примерно у 20% пациентов, получающих анти-PD1 терапию, развивается иммунная резистентность после хорошего первоначального ответа. Микроокружение опухоли (ТМЕ) может быть иммуносупрессивным. Этому способствуют такие факторы, как отсутствие инфильтрации иммунными эффекторными клетками; дезорганизованная сосудистая сеть; десмопластическая реакция; инфильтрация опухолевыми иммунными клетками, подобными Treg и миелоидными супрессорными клетками (myeloid derived suppressor cells — MDSC); и, наконец, наличие иммуносупрессивной цитокиновой среды. Учитывая, что опухоли адаптируются к иммунному ответу, возможным решением этой проблемы может быть комбинация высокодозной, в том числе абляционной лучевой терапии и иммунотерапии [5, 9, 10].

Известна связь иммуномодулирующих свойств ЛТ с дозами и фракционированием (Radiation as an Immunomodulatory Drug: Effect of Dose and Fractionation of RT). Иммунные эффекторные клетки чрезвычайно чувствительны к ЛТ. LD50 (lethal dose — летальная доза для половины лимфоцитов) составляет всего 2 Гр. То есть 50% лимфоцитов в целевом объеме уничтожаются после каждой из 25-30 фракций обычного курса конформной ЛТ, что может индуцировать лимфопению и ухудшать прогноз. Фракционированное облучение в течение нескольких недель истощает инфильтрирующие опухоль активированные Т-клетки. Абляционная ЛТ обеспечивает LC>90% и иммунную гибель опухолевых клеток. Субабляционное фракционирование увеличивает экспрессию иммуномодулирующих молекул на поверхности опухолевых клеток, тем самым повышая восприимчивость выживших опухолевых клеток к атаке цитотоксических Т-клеток (CTL), то есть происходит вакцинация in situ. Иммуномодулирующие свойства ЛТ определяется дозой, а также режимом фракционированияи могут проявляться тремя типами ответа: а) иммуноаблятивным при использовании высоких доз (1-5 фракций >10 Гр); б) собственно иммуномодулирующим при применении средневысоких доз (3-5 фракций по 5-10 Гр); в) модулирующим микроокружение опухоли (ТМЕ) при облучении низкими дозами (классическом фракционировании — 2 Гр и менее).

Немишенные радиобиологические эффекты — явления, наблюдаемые в клетках, не подвергшихся непосредственному радиационному воздействию. К основным проявлениям немишенных эффектов облучения относятся: 1) радиационно-индуцированная геномная нестабильность (мутации, хромосомные аберрации и изменения в экспрессии генов у дальних потомков облученных клеток); 2) абскопальный эффект и «эффект свидетеля»; 3) радиационный гормезис — благоприятное воздействие малых доз облучения; 4) адаптивный ответ; 5) начальная гиперчувствительность; 6) индуцированная радиорезистентность [5, 6, 9, 11].

Абскопальный эффект (abscopal effect, отлат. ab— «от», и греч. skopos— «мишень»)— это немишенный эффект радиации, заключающийся в передаче радиационных сигналов от облученных клеток необлученным. Прежде всего речь идет о передаче сигналов апоптоза гибнущими клетками опухоли. Предполагается, что основным механизмом его возникновения является интенсивная стимуляция иммунной системы при массированной экспрессии опухолевых антигенов, втом числе комплекса гистосовместимости, вызванной повышением мембранной проницаемости. Термин введен R.J. Mole в 60-х

гг. XX века для описания эффекта уменьшения опухоли, не подвергшейся облучению. В 2004 и 2017 гг. S. Demaria и S. Formenti сформулировали гипотезу иммуно-индуцированной его природы [5].

Эффект свидетеля (радиоиндуцированный эффект; коммунальный эффект; bystandereffect; RIBE—Radiation-Induced Bystander Effect)— является частным случаем абскопального эффекта, но часто используется как синоним. Именно необлученные клетки и предполагаются воспринимающими «свидетелями» лучевых событий.

Абскопальный эффект является одной из причин сдвига парадигмы современной радиобиологии. Он может быть обусловлен по крайней мере двумя механизмами: 1) межклеточными контактами («gap junction»), включающими Тр53-опосредуемый путь проведения сигнала повреждения; 2) секрецией медиаторов — активных форм кислорода, цитокиноподобных факторов, белков, ROS, NO, экзосом, фрагментов ДНК и пр. Не исключено, что в механизмах передачи задействованы и физические факторы [2, 5, 6, 11].

Заключение

Таким образом, в широкой трактовке на современном этапе описание основных понятий и постулатов радиационной биологии можно свести к нескольким моделям:

Линейно-квадратичная модель (linear-quadratic model — LQ) выживания клеток и ее модифицированные варианты (проблемы изоэффекта; соотношение α/β ; биологически эффективные дозы; терапевтический индекс).

Сосудистая модель (опухолевый ангиогенез; сосудистая сеть опухоли и радиочувствительность; повреждение сосудов и сосудистый коллапс; усиление сосудистой реакции с использованием комбинированного лечения; модификация, в основном угнетение, ангиогенеза лекарственными препаратами, например, ингибиторами VEGF/bFGF).

Радиоиммунобиологическая модель (усиленная облучением презентация антигенов; индуцированные облучением DAMP сигналы, ассоциированные с клеточным повреждением; индуцированная облучением вирусная мимикрия; иммуносупрессивные эффекты лучевой терапии; уход опухоли от иммунного ответа и радиорезистентность; облучение, как иммуномодулирующее средство, характер которого определяется дозой и фракционированием).

Модель немишенных эффектов — формируется на стыке трех основных моделей радиобиологии: линейно-квадратичной, сосудистой и иммунной (радиационно-индуцированная геномная нестабильность; абскопальный эффект и «эффект свидетеля»; радиационный гормезис; адаптивный ответ; начальная гиперчувствительность; индуцированная радиорезистентность.

Каждая из этих моделей описывает свое звено совокупного ответа опухоли и нормальных тканей на проводимое облучение. Очевидно, что назрела необходимость создания единой комплексной модели, объединяющий все предыдущие и максимально адекватно отражающей комплексные механизмы реализации эффекта лучевой терапии, особенно высокодозного облучения.

Список литературы / References

- 1. *Перспективы* использования стереотаксической лучевой терапии при первичных и олигометастатических опухолевых поражениях легких / А.И. Арсеньев, С.Н. Новиков, С.В. Канаев и др. // Вопросы онкологии 2021. № 3 (67). С. 323—331. [*Prospects* for the use of stereotactic radiation therapy in primary and oligo metastatic tumor lesions of the lungs / A.I. Arsenyev, S.N. Novikov, S.V. Kanaev and others // Voprosy onkologii = Problems in oncology. 2021. No. 3 (67). P. 323—331. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-3-323-331. (In Russian)].
- 2. Смирнова М.В. Механизмы, роли и перспективы учета эффекта свидетеля в радиобиологии и медицине / М.В. Смирнова // Естественные и технические науки. 2019. № 6. С. 159—164. [Smirnova M.V. Mechanisms, roles and prospects of taking into account the witness effect in radiobiology and medicine / M.V. Smirnova // Natural and technical sciences = Estestvennye i tekhnicheskie nauki. 2019. No. 6. P. 159—164. (In Russian)].
- 3. Столбовой А.В. Радиобиологические модели и клиническая радиационная онкология / А.В. Столбовой, И.Ф. Залялов // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016. № 6. С. 88—96. [Stolbovoy A.V. Radiobiological models and clinical radiation oncology / A.V. Stolbovoy, I.F. Zalyalov // Oncology. Journal P.A. Herzen = Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena. 2016. No. 6. P. 88—96. doi: 10.17116/onkolog20165688-96 (In Russian)].
- 4. *Bao S.* Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response / S. Bao, Q. Wu, R.E. McLendon // Nature. 2006. Vol. 444. P. 756–760.
- 5. *Demaria S*. Role of local radiation therapy in cancer immunotherapy / S. Demaria, E.B. Golden, S.C. Formenti // JAMA Oncol. 2015. Vol. 1 (9). P. 1325—1332.
- 6. *Kaidar-Person O.* Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy. A Practical Guide / O. Kaidar-Person, R. Chen, E.M. Zeman // Springer International Publishing AG. -2018. -433 p.
- 7. Morris Z.S. Tumor-specific inhibition of in situ vaccination by distant untreated tumor sites / Z.S. Morris, E.I. Guy, L.R. Werner L.R. // Cancer Immunol. Res. -2018. -Vol. 6 (7). -P. 825-834.
- 8. *Qiu B*. Advances in Radiobiology of Stereotactic Ablative Radiotherapy / B. Qiu, A. Aili, L. Xue // Front Oncol. 2020. No. 10. P. 1165. doi: 10.3389/fonc.2020.01165.
- 9. Sethi R.A. Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy. Radiobiology of Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy / R.A. Sethi, I.J. Barani, D.A. Larson // Springer. 2016. P. 11–19. DOI 10.1007/978-3-319-21897
- 10. Trifiletti D.M., Chao S.T., Sahgal A., Sheehan J.P. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy / Springer Nature Switzerland AG. -2019.-435 p.
- 11. *Xu M.M.* Dendritic cells but not macrophages sense tumor mitochondrial DNA for cross-priming through signal regulatory protein alpha signaling / M.M. Xu, Y. Pu, D. Han // Immunity. 2017. Vol. 47 (2). P. 363–373-e5.

Контакты: *Арсеньев Андрей Иванович*, Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: andrey.arseniev@mail.ru₂ +7(921)943-33-51.

Сведения об авторах:

Арсеньев Андрей Иванович — доктор медицинских наук, 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.

Канаев Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник. ORCID https://orcid.org/0000-0002-1753-7926, SPIN-код:1602-5672.

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

Арсеньев Евгений Андреевич — медицинский физик.

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

Мельник Юлия Сергеевна — медицинский физик.

 $He\phiedob\ Andpeй\ Oлeroвич$ — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6228-182X, SPIN-код: 2365-9458.

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

Гагуа Кетеван Элгуджаевна — врач, SPIN-код: 3282-5532.

Аристидов Николай Юрьевич — кандидат медицинских наук, врач, SPIN-код: 5739-6973.

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

Мережко Юрий Олегович — врач.

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

Ильин Николай Дмитриевич — врач.

Семилетова Юлия Вадимовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии. ORCID ID: https://orcid. org/0000-0001-5706-250X.

Рязанкина Алла Алексеевна— врач, доцент кафедры онкологии. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7195-6307.
Материал поступил в редакцию 20.06.2022

Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Канаев С.В., Тарков С.А., Арсеньев Е.А., Барчук А.А., Мельник Ю.С., Нефедов А.О., Новиков Р.В., Гагуа К.Э., Аристидов Н.Ю., Антипов Ф.Е., Мережко Ю.О., Зозуля А.Ю., Ильин Н.Д., Семилетова Ю.В., Рязанкина А.А. Радиобиология высокодозной стереотаксической лучевой терапии (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. — 2022. — № 3 (84). — С. 42—50. DOI: 10.47843/2074- $9120_2022_3_42$

UDC: 616.231:616.233:616-006 © North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 42.eng

RADIOBIOLOGY OF HIGH-DOSE STEREOTACTIC RADIATION THERAPY (REVIEW)

A.I. Arseniev^{1,2}, S.N. Novikov¹, S.V. Kanaev¹, S.A. Tarkov¹, E.A. Arseniev¹, A.A. Barchuk¹, Yu.S. Melnik¹, A.O. Nefedov³, R.V. Novikov¹, K.E. Gagua¹, N.Y. Aristidov^{1,2}, F.E. Antipov¹, Yu.O. Merezhko¹, A.Yu. Zozulya¹, Yu.V. Semiletova^{1,2}, A.A. Ryazankina^{1,2}

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Russia, 197758, Saint-Petersburg, 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, Ligovsky avenue, 2-4

Abstract

The scientific review is devoted to the main problems of radiobiology defining the basics of radiation therapy, describing the reactions of normal and pathological tissues to radiation and their mechanisms. The implementation of various variants of hypofractionation, high-dose irradiation, including stereotactic radiation therapy and radiosurgery has shown that the radiobiology of tumors and normal tissues using these methods does not correspond to traditional concepts typical for classical fractionation, and 4R/5R radiobiology concepts couldn't adequately explain the occurred effects. At high doses of radiation, indirect tumor cell death prevails, caused by ischemia after lethal damage to endothelial cells and destruction of microvessels, which provides an immediate severe vascular reaction and subsequent activation of the immune response. A number of modified models have been proposed to eliminate the discrepancy between the isoeffects of conventional fractionation and stereotactic irradiation, however, none of them provides an accurate assessment of cell survival in the high dose range. The basic concepts of radiobiology could be reduced to several interrelated models: linear-quadratic, vascular, immune and nontargeted. The necessity of creating a single complex model combining the previous ones is substantiated. The combined use of ionizing radiation, systemic therapy and immunotherapy could generate synergistic effects by affecting all links of the antitumor response.

Key words: radiobiology, high-dose radiation, stereotactic radiation therapy, isoeffects, modified linear-quadratic models, vascular, immune and nontargeted radiation models.

Contacts: *Arseniev Andrey*, Russia, 197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68. E-mail: andrey.arseniev@mail.ru, +7(921)943-33-51.

Information about authors:

AndreyArseniev — 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. https://orcid.org/0000-0002-7185-1967, SPIN-code: 7346-0687.

Sergey Kanaev — MD, PhD; D.Sc. Professor, Chief Researcher, ORCID https://orcid.org/0000-0002-1753-7926, SPIN-code:1602-5672.

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

Evgeny Arseniev — medical physicist.

Anton Barchuk — MD, PhD. Senior Researcher. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4629-3326, SPIN-code: 3599-5665. *Yulia Melnik* — medical physicist.

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

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

Ketevan Gagua — MD, SPIN-code:3282-5532.

Nikolay Aristidov — MD, PhD, thoracic surgeon, SPIN-code: 5739-6973.

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

Yuriy Merezhko — MD.

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

Nikolay Ilyin — MD.

Semiletova Yu.V. — Phd; oncologist, associate Professor of the Department of Oncology. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5706-250X.

Alla Ryazankina — oncologist, associate Professor of the Department of Oncology.ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7195-6307.

Accepted 20.06.2022

Arseniev A.I., Novikov S.N., Kanaev S.V., Tarkov S.A., Arseniev E.A., Barchuk A.A., Melnik Yu.S., Nefedov A.O., Novikov R.V., Gagua K.E., Aristidov N.Yu., Antipov F.E., Merezhko Yu.O., Zozulya A.Yu., Ilyin N.D., Semiletova Yu.V., Ryazankina A.A. Radiobiology of high-dose stereotactic radiation therapy (review) // Preventive and clinical medicine. — 2022. — No. 3 (84). — P. 42–50 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_42.eng

© ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_51

УДК 614.446.2

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ МИКРОБИОМА ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ АМБУЛАТОРНЫХ И ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

А.С. Мохов^{1,3}, Д.В. Азаров^{1,3}, В.В. Колоджиева¹, К.Д. Васильев¹, Е.А. Лебедева^{1,3}, Е.Р. Цой², В.В. Гостев^{4,1}, А.Е. Гончаров^{1,3}, А.В. Романов⁵, Б.И. Асланов¹

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 195067, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41
 ² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Мариинская больница». Россия, 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56
 ³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины». Россия, 197376, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, д. 12
 ⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение "Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства". Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

⁵Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 17». Россия, 195176, Санкт-Петербург, пр. Металлистов, д. 56

Реферат

Введение. В настоящее время относительно слабо изучена роль изменений структуры нормальной микробиоты респираторного тракта в качестве фактора риска осложнений новой коронавирусной инфекцией. В связи с этим исследования в данной области остаются актуальными.

Цель. Провести сравнительный анализ структуры микробиома глотки у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией и пациентов, состояние которых не потребовало госпитализации, на основе таргетного метагеномного секвенирования гена 16S rRNA.

Материал и методы. В исследование вошли пациенты с подтверждённым диагнозом новая коронавирусная инфекция, обратившиеся за помощью в медицинские организации в октябре-декабре 2020 г. Изучение особенностей микробиоты глотки, ассоциируемых с риском госпитализации, было выполнено с использованием дизайна «случай контроль». В группу «случаев» вошли 18 пациентов, которые были госпитализированы в специализированный стационар. Данные пациенты были обследованы дважды: в течение первых суток госпитализации и на 6—12-й день госпитализации).

Контрольная группа включила 18 пациентов, которые в ходе амбулаторного лечения не были госпитализированы. *Результаты*. В результате проведенных исследований установлено, что риск госпитализации ассоциирован с отсутствием в структуре микробиоты глотки *Akkermansia spp.*, *Sneathia spp.* и снижением удельного веса *лактобацилл*, а также с более частым выявлением у госпитализированных пациентов *Megasphaera spp.*

Заключение. Полученные данные обосновывают необходимость применения молекулярно-генетических методов, направленных на качественное и количественное определение перечисленных микроорганизмов при определении групп риска госпитализации и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, амбулаторные пациенты, госпитализированные пациенты, микробиом глотки, таргетное метагеномное секвенирование 16S rRNA, колонизационная резистентность, исследование «случай-контроль».

Введение

колонизационной резистентности, Феномен создаваемой резидентной микробиотой, активно изучается при различных вирусных инфекциях [9], при этом установлено, что нормальная микробиота способна индуцировать иммунные реакции на патогены и поддерживать толерантность к безвредным для организма антигенам [6]. Активность реализации воздушно-капельного механизма передачи при COVID-19 опосредована способностью эпителиальных клеток слизистых оболочек верхних отделов респираторного тракта к интенсивной экспрессии вирусных рецепторов ACE2 и TMPRSS2 [12, 13]. При этом высокая вирусная нагрузка в тканях респираторного тракта является фактором риска тяжелого течения COVID-19 и летального исхода [8]. Однако данные клетки окружены и колонизированы сложными микробными сообществами, которые, очевидно, могут оказывать влиять на адгезию возбудителей инфекционных заболеваний и их накопление в тканях в ходе инфекционного процесса.

В данной связи, представляется важным изучение особенностей структуры микробиоценозов верхних отделов респираторного тракта, ассоциированных с тяжелыми проявлениями COVID-19. В данной работе мы приводим результаты сравнительного анализа микробиома глотки у госпитализированных пациентов и пациентов, состояние которых не потребовало госпитализации.

Материалы и методы

В исследование вошли пациенты с подтверждённым диагнозом COVID-19, обратившиеся за помощью в медицинские организации в октябре-декабре 2020 г. Критерием включения пациентов в исследование являлось отсутствие назначения врачом антибактериальной терапии. Изучение особенностей микробио-

ты глотки, ассоциируемых с риском госпитализации, было выполнено с использованием дизайна «случай контроль». В группу «случаев» вошли 18 пациентов, которые были госпитализированы в специализированный стационар. Данные пациенты были обследованы дважды: в течение первых суток госпитализации; и на 6—12-й день госпитализации). Контрольная группа включила 18 пациентов, которые в ходе амбулаторного лечения не были госпитализиро-

ваны. Основные демографические и клинические характеристики пациентов с COVID-19 представлены в таблице 1. Следует отметить, что из числа коморбидных состояний, являющихся факторами риска осложнений COVID-19 (ожирение, сахарный диабет, злокачественные новообразования, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы), в обеих группах исследования был представлен сопутствующий диагноз «гипертоническая болезнь».

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Table 1. Characteristics of study groups

Параметры / Parameters	Амбулаторные пациенты / Outpatients (n=18)	Пациенты, госпитализированные в стационар / Inpatients (n=18)	р		
Возраст, лет / Age, years	60,5	61	>0,05		
Женщины / Female	50% (n=9)	50% (n=9)	0,63		
Мужчины / Male	50% (n=9)	50% (n=9)	0,63		
Гипертоническая болезнь / Hypertension	44,4% (n=8)	38,9% (n=7)	0,5		

У пациентов, вошедших в исследование, был отобран клинический материал (мазки из носо- и ротоглотки). Для отбора клинического материала у пациента использовались два стерильных зонд-тампона ПС-вискоза (Deltalab, Испания), которые в дальнейшем помещались в один эппендорф с 1,0 мл стерильного физиологического раствора, таким образом в исследовании оценивали совокупный микробиом глотки. ДНК была выделена согласно инструкции производителя с помощью наборов «Рибопреп» (Интерлабсервис, Москва).

Было проведено таргетное метагеномное секвенирование по гену 16S rRNA на платформе Illumina MiSeq, режима амплификации региона V3–V4 гена 16S rRNA согласно протоколу Illumina (США)¹ Длина прочтения составляла 600 п.о.

Прямые и обратные последовательности были объединены с помощью программы FLASH 1.2.11 после предварительного контроля качества. Последующий анализ был проведен в среде QIIME 2 с использованием алгоритма dada 2 [3].

Для оценки альфа-разнообразия использовали индекс Шеннона, значимость различий оценивалась с помощью критерия Краскела—Уоллиса. Оценку бета-разнообразия проводили с использованием метода «unweighted UniFrac», был проведен анализ PERMANOVA для оценки достоверности различий между образцами групп исследования.

Для сравнения показателей представленности отдельных микроорганизмов в структуре микробио-

мов использовали однофакторный анализ по критерию Манна—Уитни.

Для оценки статистической значимости ассоциации наличия/отсутствия отдельных таксонов микробиоты глотки с риском госпитализации пациентов с COVID-19 рассчитывали показатель отношения шансов (OR), с определением 95% доверительных интервалов. Данные расчеты проводились помощью программного пакета EpiInfo 7.0. Статистически достоверными различия считались при p<0.05.

Результаты и обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии различий между сравниваемыми группами пациентов по показателям разнообразия видов (альфа-разнообразия; рисунок 1) и образуемых ими сообществ (бета-разнообразия; рисунок 2).

В то же время при обследовании групп амбулаторных и госпитализированных пациентов, обследованных на 1-е сутки пребывания в стационаре, идентифицированы отдельные представители микробиома ассоциированные с риском госпитализации (таблица 2).

Таблица 2. Компоненты микробиома глотки, ассоциированные с риском госпитализации пациентов

Table 2. Components of the oropharyngeal microbiome associated with the risk of hospitalization of patients

			_
Таксон / Taxon	Oтношение шансов (OR) / Odds ratio (OR)	95% ДИ / 95% CI	p
Akkermansia spp.	0,06	0,001-0,37	0,0004
Megasphaera spp.	17	1,85-156,27	0,0036
Sneathia spp.	0,06	0,001-0,37	0,0004

¹⁶⁸ Metagenomic Sequencing Library Preparation [Электронный ресурс] // Illumina, Inc. — 2017. — URL: https://support.illumina.com/documents/documentation/chemistry_documentation/16s/16s-metagenomic-library-prep-guide-15044223-b-jpn.pdf (дата обращения: 06.02.2022).

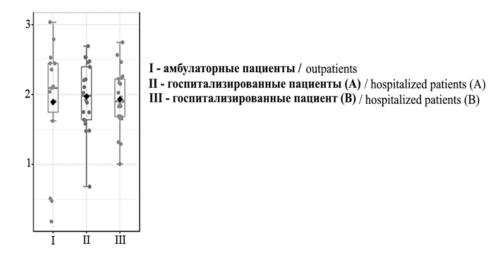


Рисунок 1. Альфа-разнообразие микробиоты верхних дыхательных путей (по индексу Шеннона) у амбулаторных и госпитализированных пациентов

Figure 1. Alpha diversity of the microbiota of the upper respiratory tract (according to the Shannon diversity index) in outpatients and inpatients

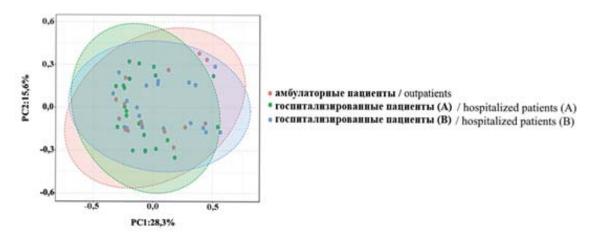


Рисунок 2. Бета-разнообразие микробиоты верхних дыхательных путей у амбулаторных и госпитализированных пациентов (A — первые сутки госпитализации, B — 6-12 сутки госпитализации)

Figure 2. Beta diversity of the microbiota of the upper respiratory tract in outpatients and inpatients (A — the first day of hospitalization) B - 6-12 days of hospitalization)

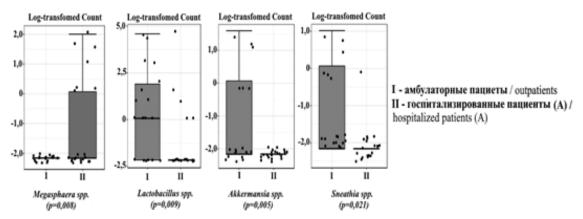


Рисунок 3. Представленность отдельных групп микроорганизмов у амбулаторных пациентов и госпитализированных пациентов в первые сутки госпитализации

Figure 3. Relative representation of individual taxa in outpatients and inpatients with COVID-19

Относительная представленность отдельных таксонов в группах амбулаторных и госпитализированных пациентов также различается для ряда микроорганизмов. В частности, группа госпитализированных пациентов характеризовалась отсутствием в структуре микробиома глотки Akkermansia spp., Sneathia spp., снижением удельного веса лактобацилл, при более частом выявлении представителей родов Megasphaera spp. (рисунок 3). Структура микробиома пациентов в целом сохранялась в процессе госпитализации, однако к концу первой — началу второй недели пребывания в стационаре у пациентов увеличивалась представленность K.pneumoniae (р = 0,006), что можно связать с экзогенным внутрибольничным инфицированием.

Обсуждение

Полученные результаты указывают на важную роль отдельных компонентов микробиоты глотки в качестве факторов риска госпитализации у пациентов с COVID-19.

Так, например, выявлено, что снижение удельного веса лактобацилл в профиле микробиома глотки ассоциировано с риском госпитализации. Данный факт не противоречит многочисленным исследованиям, указывающим на протективную функцию индигенных лактобацилл при вирусных инфекциях. Представители рода Lactobacillus, как часть назальной и глоточной микробиоты способны индуцировать секрецию иммуноглобулинов IgA, выполняющих барьерную функцию при различных инфекционных заболеваниях [10]. Следует отметить, что пробиотические эффекты распространяются как на верхние дыхательные пути, так и на желудочнокишечный тракт [4, 11]. В недавнем исследовании [2] продемонстрирована противовирусная активность бактериоцина Lactobacillus plantarum (плантарицина), за счет блокирования действия РНК-зависимой РНК-полимеразы, которая необходима для адгезии вируса на АСЕ2- рецепторах и, в конечном счете, проникновения вируса в альвеоциты.

В нашем исследовании риск госпитализации также был ассоциирован с отсутствием в структуре микробиома Akkermansia spp. (OR=0,006 (95% ДИ 0,001-0,37) p=0,0004). Аккермансии являются представителями комменсальной микробиоты желудочно-кишечного тракта, колонизируя все отделы пищеварительного тракта, включая ротовую полость. Предполагается, что данные бактерии способны стимулировать выработку слизи (муцина) эпителиальными клетками, что в свою очередь усиливает защиту последних при инфекционных процессах, [5], известна также способность аккермансий секретировать метаболиты, обладающие противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью [1]. Данное обстоятельство представляет существенный интерес с учетом важной роли неконтролируемой системной воспалительной реакции в патогенезе тяжелых форм COVID-19.

Нами было показано, что увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов, таких как Megasphaera spp. в глоточном микробиоме также ассоциировано с риском госпитализации. Этиологическая роль данного микроорганизма при COVID-19 остаётся не вполне ясной и требует дальнейшего из-

учения, однако данная находка соответствует ранее полученным наблюдениям об увеличении количества *Megasphaera spp. npu COVID-19 в* ротоглотке [7].

В нашем исследовании показано, что определенные особенности микробиома глотки, включая полное отсутствие или снижение представленности бактерий родов Lactobacillus, Akkermansia, Sneathia и увеличение Megasphaera spp. ассоциированы с риском госпитализации у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

С учетом того, что данные различия выявляются при сопоставлении структуры микробиома у амбулаторных и госпитализированных пациентов, обследованных при поступлении (т.е. до назначения антибактериальной терапии) можно предполагать, что они ассоциированы с патогенезом COVID-19, а не особенностями терапии данного заболевания.

Заключение

Полученные данные обосновывают целесообразность проведения многоцентровых популяционных исследований, направленных на детальную оценку взаимосвязи между изменениями микробиома респираторного тракта и тяжестью клинического течения COVID-19. Подобные исследования могут быть сфокусированы на количественном определении целевых компонентов микробиома, включая Lactobacillus и Akkermansia spp. с использованием относительно недорогих и быстрых методов, таких как метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-ПЦР).

Подтверждение полученных в настоящей работе результатов в независимых исследованиях, проведенных на больших популяциях, позволит определить перспективы эмпирического применения пробиотических препаратов на основе представителей родов *Lactobacillus* и *Akkermansia*, как средств профилактики осложнений респираторных вирусных инфекций.

Заявление о конфликте интересов

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение №075-15-2020-902. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы / References

- 1. *Aggarwal, V.* Disease-associated dysbiosis and potential therapeutic role of Akkermansia muciniphila, a mucus degrading bacteria of gut microbiome / V. Aggarwal, S. Sunder, S. R. Verma // Folia Microbiol (Praha). 2022. P. 1–14. doi:10.1007/s12223-022-00973-6.
- 2. *Anwar, F.* Antiviral effects of probiotic metabolites on COVID-19 / F. Anwar, H. N. Altayb, F. A. Al-Abbasi et al. // Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 2021. Vol. 39, No. 11. P. 4175—4184. doi:10.1080/07391102.2020.1 775123.
- 3. *Bolyen, E.* Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2 / E. Bolyen, J. R. Rideout, M. R. Dillon et al. // Nature biotechnology. 2019. Vol. 37, No. 8. P. 852—857. doi:10.1038/s41587-019-0209-9.
- 4. Enaud, R. The gut-lung axis in health and respiratory diseases: a place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks

- / R. Enaud, R. Prevel, E. Ciarlo et al. // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2020. Vol.10, &pmode Neg. P.9-15. doi:10.3389/fcimb.2020.00009
- 5. Geerlings, S. Y. Akkermansia muciniphila in the Human Gastrointestinal Tract: When, Where, and How? / S. Y. Geerlings, I. Kostopoulos, W. M. de Vos et al. // Microorganisms. 2018. Vol. 6, No. 3. P. 75-79. doi: 10.3390/microorganisms6030075.
- 6. *Lamont, R. J.* The oral microbiota: dynamic communities and host interactions / R. J. Lamont, H. Koo, G. Hajishengallis // Nature reviews microbiology. 2018. Vol. 16, No. 12. P. 745—759. doi: 10.1038/s41579-018-0089-x
- 7. *Ma*, *S*. Metagenomic analysis reveals oropharyngeal microbiota alterations in patients with COVID-19 / S. Ma, F. Zhang, F. Zhou et al. // Signal Transduct Target Ther. 2021. Vol. 6, No. 1. P. 191–197. doi: 10.1038/s41392-021-00614-3.
- 8. *Mitsumura*, *T.* SARS-CoV-2 RNA copy number is a factor associated with the mortality of COVID-19 and improves the predictive performance of mortality in severe cases / T. Mitsumura, T. Okamoto, M, Tosaka et al. // Jpn J Infect Dis. 2022. doi: 10.7883/yoken.JJID.2022.080
- 9. *Mizutani, T.* Role of Microbiota in Viral Infections and Pathological Progression / T. Mizutani, A. Ishizaka, M. Koga et

- al. // Viruses. 2022. Vol. 14, No. 5. P. 950. doi: 10.3390/v14050950.
- 10. *Morais*, *A.H.A.* Can probiotics and diet promote beneficial immune modulation and purine control in coronavirus infection? / A.H.A. Morais, T.S. Passos, B.L.L. Maciel et al. // Nutrients. 2020. Vol. 12, No.6. P.1737. doi: 10.3390/nu12061737
- 11. Shinde, T. Microbiota modulating nutritional approaches to countering the effects of viral respiratory infections including SARS-CoV-2 through promoting metabolic and immune fitness with probiotics and plant bioactives / T. Shinde, P. M. Hansbro, S. S. Sohal et al. // Microorganisms. 2020. Vol. 8, No. 6. P.1 21. doi: 10.3390/microorganisms8060921
- 12. *Xu*, *H*. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H. Xu, L. Zhong., J. Deng et al. // International journal of oral science. 2020. Vol. 12, No. 1. P. 1–5. https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x
- 13. *Xu*, *J*. Salivary glands: potential reservoirs for COVID-19 asymptomatic infection // J. Xu, Y. Li, F. Gan et al. // Journal of dental research. 2020. Vol. 99, No. 8. P. 989—998. doi: 10.1177/0022034520918518

Контакты: *Мохов Алексей Сергеевич*, Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: docalex-serg@gmail.com, +79818130256.

Сведения об авторах:

Мохов Алексей Сергеевич — аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, научный сотрудник лаборатории инновационных методов микробиологического мониторинга. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1519-5299, SPIN-код: 1705-9414.

Азаров Даниил Валерьевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии; заведующий лаборатории инновационных методов микробиологического мониторинга. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2483-5144, SPIN-код: 4322-7857.

Виктория Васильевна Колоджиева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1537-211X, SPIN-код: 5597-4719.

Васильев Константин Дмитриевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2803-6040, SPIN-код: 4701-3850.

Лебедева Екатерина Андреевна — ассистент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии; научный сотрудник лаборатории инновационных методов микробиологического мониторинга. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9547-0192. SPIN-кол: 6390-4925.

Цой Екатерина Родионовна — начальник эпидемиологического отдела, врач высшей категории Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская Мариинская больница» ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7244-5872, SPIN-код: 7023-0870.

Гостев Владимир Валерьевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии, ассистент кафедры медицинской микробиологии. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3480-8089, SPIN-код: 2431-6231.

Гончаров Артемий Евгеньевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией функциональной геномики и протеомики микроорганизмов; профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5206-6656, SPIN-код: 7909-5446.

Романов Андрей Владимирович — главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 17».

Асланов Батырбек Исмелович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6890-8096, SPIN-код: 3787-6898.

Материал поступил в редакцию 28.06.2022

Мохов А.С., Азаров Д.В., Колоджиева В.В., Васильев К.Д., Лебедева Е.А., Цой Е.Р., Гостев В.В., Гончаров А.Е., Романов А.В., Асланов Б.И. Особенности структуры микробиома верхних дыхательных путей амбулаторных и госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией // Профилактическая и клиническая медицина. — 2022. — № 3 (84). — C. 51—56. DOI: $10.47843/2074-9120_2022_3_51$

UDC: 614.446.2 © North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 51.eng

FEATURES OF THE MICROBIOME STRUCTURE OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT OF OUTPATIENT AND IPATIENTS WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION

A.S. Mokhov^{1,3}, D.V. Azarov^{1,3}, V.V. Kolodzhieva¹, K.D. Vasiliev¹, E.A. Lebedeva^{1,3}, E.R. Tsoy², V.V. Gostev⁴, A.E. Goncharov^{1,3}, A.V. Romanov⁵, B.I. Aslanov¹

¹North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya street, 41

²City Mariinsky Hospital. Russia, 191014, St. Petersburg, Liteiny prospect, 56

³Institute of Experimental Medicine. Russia, 197376, St. Petersburg, Academician Pavlova street, 12

⁴Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal biomedical agency. Russia, 197022,

St. Petersburg, Professor Popov street, 9

⁵City Polyclinic No. 17. Russia, 195176, St. Petersburg, Metallistov prospect, 56

Abstract

Introduction: Currently, the role of changes in the structure of the normal microbiota of the respiratory tract, as a risk factor for complications of novel coronavirus infection, is poorly understood. In this regard, research in this area remains relevant.

The aim of the study was to perform a comparative analysis of the pharyngeal microbiome structure in hospitalized patients with novel coronavirus infection and patients, who did not require hospitalization, based on targeted metagenomic sequencing of the 16S rRNA gene.

Material and methods. The study included patients with a confirmed diagnosis of novel coronavirus infection, who was admitted to medical organizations in October-December 2020. The case-control study was performed to obtain the features of the pharyngeal microbiota associated with the risk of hospitalization. The group of "cases" consisted of 18 patients, who were hospitalized in a specialized hospital. These patients were examined twice: during the first day of hospitalization; and on 6-12 days of hospitalization).

The control group included 18 patients who were not hospitalized during outpatient treatment.

Results. It was found that the risk of hospitalization is associated with the absence of *Akkermansia spp.*, *Sneathia spp.* in the pharyngeal microbiota structure and a decrease in lactobacilli, and with more frequent detection of *Megasphaera spp.* in hospitalized patients.

Conclusions. The obtained data substantiate the need for the use of molecular genetic methods aimed at qualitative and quantitative determination of these microorganisms by defining the risk groups for hospitalization and for severe novel coronavirus infection.

Key words: novel coronavirus infection, outpatients, hospitalized patients, pharyngeal microbiome, targeted metagenomic sequencing of 16S rRNA, colonization resistance, case-control study.

Contacts: Alexey Mokhov, Russia, 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya street, 41. E-mail: docalexserg@gmail.com, +79818130256.

Information about authors:

Alexey Mokhov — MD, postgraduate student of departament of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology. Researcher, Laboratory of Innovative Methods of Microbiological Monitoring. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1519-5299, SPIN-code: 1705-9414.

Daniil Azarov — MD, PhD, assistant of departament of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology; Head of the Laboratory of Innovative Methods of Microbiological Monitoring. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2483-5144, SPIN-code: 4322-7857.

Victoria Kolodzhieva — MD, PhD, Associate Professor at the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1537-211X, SPIN-code: 5597-4719.

Konstantin Vasilev — MD, PhD, Associate Professor at the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2803-6040, SPIN-code: 4701-3850.

Ekaterina Lebedeva — assistant at the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology. Researcher, Laboratory of Innovative Methods of Micro- biological Monitoring. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9547-0192, SPIN-code: 6390-4925.

Ekaterina Tsoy — Head of the Epidemiological Department at City Mariinsky Hospital, doctor of the highest category. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7244-5872, SPIN-code: 7023-0870.

Vladimir Gostev — PhD, MD (Biology). Senior Researcher of the Department of Molecular Microbiology and Epidemiology, assistant at the Department of of Medical Microbiology. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3480-8089, SPIN-code:2431-6231.

 $\label{eq:control_equation} \textit{Artemy Goncharov} - \text{MD}, \text{PhD}, \text{D.Sc.} \text{ Head of laboratory of functional genomics and proteomics of microorganisms.} \text{ Professor at the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology.} \text{ ORCID: https://orcid.org/}0000-0002-5206-6656, SPIN-code: 7909-5446.}$

Andrey Romanov — Chief Physician of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Polyclinic No. 17". Batyrbek Aslanov — MD, PhD, D.Sc, Head of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfectology. ORCID:http://orcid.org/0000-0002-6890-8096, SPIN-code: 3787-6898.

Accepted 28.06.2022

Mokhov A.S., Azarov D.V., Kolodzhieva V.V., Vasiliev K.D., Lebedeva E.A, Tsoy E.R, Gostev V.V., Goncharov A.E., Romanov A.V., Aslanov B.I. Features of the microbiome structure of the upper respiratory tract of outpatient and ipatients with a new coronavirus infection // Preventive and clinical medicine — 2022. — No. 3 (84). — P. 51–56 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_51.eng

© ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 57

РАСПРОСТРАННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННЫХ СЛУЧАЕВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) СРЕДИ РАБОТНИКОВ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ (ПО ДАННЫМ КТ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ)

М.В. Чащин¹, Е.Г. Большакова², В.Е. Голик¹, Д.М. Чащина¹, В.Р. Беляев², В.П. Чащин^{1,2}

¹ Федеральное 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.

² Федеральное бюджетное учреждение науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Роспотребнадзора. Россия, 191036, Санкт-Петербург, 2-я Советская, д. 4.

Реферат

УДК: 613.6.02

Введение. Научных публикаций, посвященных оценке распространенности клинических проявлений новой коронавирусной инфекции в сочетании с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии среди работников медицинских организаций, включая водителей скорой медицинской помощи, крайне мало. Анализ таких показателей имеет важное значение, как для достоверной оценки количества пострадавших среди медицинских работников, так и для планирования мер их социальной поддержки, объемов реабилитации, а также разработки новых мер медицинской профилактики профессиональных инфекционных заболеваний.

Цель. Выявить распространенность вероятных (клинически подтвержденных) случаев новой коронавирусной инфекции (клинических проявлений в сочетании с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии) среди работников медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь пациентам с новой коронавирусной инфекции, и оценить у них наличие статистических значимых связей между некоторыми факторами риска и тяжестью рентгенологических патологических изменений в ткани легких.

Материалы и методы. Объектами исследования стали люди, обратившиеся в центр компьютерной томографии для проведения скринингового обследования с целью выявления коронавирусной инфекции (код Международной классификации болезней 10 пересмотра Z11.5) в период с 01.05.2020 года по 01.07.2020 года. В исследовании приняли участие 622 работника медицинских организаций и 6077 человек, которые в своей трудовой деятельности не связаны с оказанием медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией. Результаты исследования и основные выводы основаны на ретроспективном анализе медицинских карт.

Результаты. Анализ случаев обращения в центр компьютерной томографии показал, что 10,2% случаев составляют работники медицинских организаций. Распространенность клинических подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции была наибольшей среди сотрудников, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (63,9% от количества случаев обращения в этой профессиональной группе), а наименьшей — 57,7% случаев среди работников, связанных с оказанием специализированной (стационарной) медицинской помощи. Установлено, что наличие сопутствующих заболеваний: сахарный диабет (код Международной классификации болезней 10 пересмотра Е10-Е14), гипертоническая болезнь (код Международной классификации болезней 10 пересмотра I40-J47), увеличивает относительных путей (код Международной классификации болезней 10 пересмотра J40-J47), увеличивает относительный риск развития двухсторонней пневмонии с объемом поражения от 25 до 50% ткани легкого (2 степени) до 2,24 (95% ДИ 1,1090−4,5401) (р<0,05) по сравнению с медицинскими работниками без сопутствующей патологии. Коэффициент корреляции рангов Спирмена, выражающий степень связи между уменьшением объема выявленных изменений в легких и более высоким уровнем применяемых медицинскими работниками средств индивидуальной защиты, является статистически значимым и составляет 0,105 (р=0,009).

Заключение. Включение центров компьютерной томографии в государственную систему проведения скрининговых обследований пациентов с целью выявления коронавирусной инфекции позволило провести основанную на принципах доказательной медицины оценку распространенности пневмоний (Код МКБ 10 пересмотра J12.8-J12.9) среди работников медицинских организаций, участвующих в оказании медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией на всех её этапах. Результаты исследования демонстрируют, что проблема высокого риска заражения этой вирусной инфекцией при исполнении своих трудовых обязанностей является актуальной для всех должностей работников медицинских организаций. Полученные в исследовании доказательства связи между наличием некоторых сопутствующих хронических заболеваний у медицинских работников и объемом изменений в легких, выявленных с помощью компьютерной томографии, диктуют необходимость разработки критериев индивидуальной восприимчивости человека к новой коронавирусной инфекции и включению их в перечень медицинских противопоказаний при проведении обязательных предварительных медицинских осмотров на должности, связанные с любой категорией профессионального риска заражения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, клинически подтвержденные случаи, медицинские работники, компьютерная томография органов грудной клетки.

Введение

По данным международных научных изданий наибольшее количество инфицированных при профессиональном контакте с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 зарегистрировано среди работников, занятых оказанием медицинской помощи, в том числе среди врачей, среднего и младшего медицинского персонала, водителей машин скорой помощи и других [14, 16, 18]. Данные целого ряда международных исследований свидетельствуют о высоком уровне заболеваемости и смертности среди медицинских работников, особенно, в начале пандемии коронавируса SARS-CoV-2. Например, В Ухане (Китай) с начала пандемии в декабре 2019 г. по 18 февраля 2020 г. было инфицировано 1 316 медработников (5,1% всех случаев) [2, 3, 10]. В Италии с февраля по апрель 2020 года было зарегистрировано 12680 заболевших сотрудников инфекционных отделений, из которых 100 врачей и 26 медицинских сестер умерли от COVID-19 [8]. В Великобритании в период с 25.03.2020 г. по 13.05.2020 года зарегистрировано 147 смертей среди медицинских работников, из них19,1% врачей, 42,9% медицинских сестер и 38,1% вспомогательного медицинского персонала, оказывающего помощь в «красных зонах» инфекционных стационаров [12]. По данным интернет издания REGNUMв Санкт-Петербурге в 2021 году 15862 медицинских работника, пострадавших от COVID-19 в результате исполнения своих трудовых (должностных) обязанностей вследствие непосредственного оказания помощи пациентам, заболевшим новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), получили единовременные государственные выплаты¹.

Актуальность настоящего исследования не вызывает сомнений, так как пандемия COVID-19, начавшаяся в России в 2020 году продолжается в 2022 г. При этом появление новых штаммов SARS-CoV-2 сопровождается массовым заболеванием медицинских работников, а вновь и вновь возникающий эпидемиологический процесс в зависимости от особенностей вирулентности и контагиозности коронавируса вовлекает новые профессиональные группы, что диктует необходимость разрабатывать новые научно обоснованные меры медицинской профилактики, внося актуальные изменения: 1) в порядок их выполнения (очередность): 2) в комплекс лабораторной поддержки; 3) в список требований к специфической иммунопрофилактики заражения: 4) в перечень медицинских противопоказаний к работе в «красной зоне» и другому.

Цель

Выявить распространенность вероятных (клинически подтвержденных) случаев COVID-19 (клинических проявлений в сочетании с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии) среди работников медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь пациентам с COVID-19, и оценить у них наличие статистических значимых связей между некоторыми факторами риска и тяжестью рентгенологических патологических изменений в ткани легких.

¹ИА REGNUM: ежедн. интернет-изд. URL: https://regnum.ru/news/economy/3461618.html (дата обращения: 24.12.2021).

Материалы и методы

В исследовании использованы подходы, принятые в эпидемиологии и медицине труда, в том числе метод «случай-контроль». Объектами исследования стали люди, обратившиеся в центр компьютерной томографии (далее КТ центр) для проведения скринингового обследования с целью выявления коронавирусной инфекции (Код МКБ 10 пересмотра Z11.5) в период с 01.05.2020 года по 01.07.2020 года. В научном проекте приняли участие 622 работника медицинских организаций и 6077 человек, которые в своей трудовой деятельности не связаны с оказанием медицинской помощи пациентам с COVID-19. Критериями включения в основную группу исследования был стаж работы в профессии более 1 года и наличие клинических проявлений ОРИ (t тела > 37,5 °C и один или более признаков: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, SpO₂≤95%, боль в горле, заложенность носа или умеренная ринорея, нарушение или потеря обоняния (гипосмия или аносмия), потеря вкуса (дисгевзия), конъюнктивит, слабость, мышечные боли, головная боль, рвота, диарея, кожная сыпь) при наличии хотя бы одного из эпидемиологических признаков: а) Наличие тесных контактов за последние 7 дней с лицом, находящимся под наблюдением по COVID-19, который в последующем заболел; б) Наличие тесных контактов за последние 7 дней с лицом, у которого лабораторно подтвержден диагноз COVID-19; в) Наличие профессиональных контактов с лицами, у которых выявлен подозрительный или подтвержденный случай заболевания COVID-19. В данном исследовании в качестве основного принципа установления вероятного (клинического подтвержденного) случая COVID-19 было принято наличие вышеперечисленных критериев в сочетании с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии вне зависимости от результатов однократного лабораторного исследования на наличие PHK SARS-CoV-2 и эпидемиологического анамнеза². Критериями исключения из исследования было выявление у пациентов симптомов заболевания, не характерных для COVID-19, а также отсутствие на рабочем месте более 14 дней до момента обращения за медицинской помощью по различным причинам (отпуск, временная утрата трудоспособности по другому заболеванию и т.п.). Согласно протокола исследования со всеми участниками исследования были подписаны добровольные информированные согласия. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФБУН СЗНЦ гигиены и общественного здоровья.

В таблице 1 представлена характеристика основных показателей групп исследования. Средний возраст основной группы отличался от контрольной на 4,6 лет, однако данное различие не было статистически значимо. Гендерное соотношение мужчин и женщинам среди изучаемых групп также несколько отличалось и составляло 0,6 в основной и 1,1 в контрольной группе. Среднее количество дней болезни в момент обращения в КТ центр в основной и кон-

²Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022)» (утв. Минздравом России).

трольной группе не имело значимых различий и составляло 8,5 и 7,6 соответственно. Средние значения

сатурации в изучаемых группах не имели статистически значимых различий.

Таблица 1. Характеристика изучаемой группы

Table 1. Characteristics of the studied group

Показатели / Indicators	Медицинские работники / Health care workers	Контрольная группа (все население) / Reference (total number of citizens)
Количество участников / Number of participants	622	6077
Средний возраст / The average age	45,5 (21–74)	50,1 (17–91)
Мужчин / Men	237 (38,1)	3159 (51,9%)
Женщин / Women	385 (61,9)	2918 (48,1%)
Среднее количество дней с начала заболевания / The average number of days since illness onset	8,5 (1–70)	7,6 (1–38)
Сатурация / Saturation	96,1 (65–100)	96,4 (55–100)

В ходе исследования выполнен ретроспективный анализ данных медицинских карт, включая данные компьютерной томографии органов грудной клетки, пациентов поступивших на обследование в начале мая 2020 года, когда из-за значительного роста числа случаев новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и связанного с этим чрезвычайно высоким уровнем обращений населения в специализированные инфекционные стационары, нарастающим дефицитом реанимационных коек во многих городах России, включая Санкт-Петербург, органами власти в сфере здравоохранения субъектов было принято решение о предварительном (до момента доставки пациента бригадами скорой медицинской помощи в приемное отделение стационаров) рентгенологическом исследовании [1, 4]. В изучаемую рандомизированную выборку не вошли случаи СО-

VID-19, когда бригада скорой помощи доставляла пациента с угрожающим жизни состояниями (тяжелым течением заболевания) непосредственно в инфекционный стационар, что является ограничением данного исследования.

В исследовании использованы формулировки диагнозов и коды МКБ 10 пересмотра, включенные в положения Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»². В таблице 2 представлена структура диагнозов пациентов в основной группе (работники медицинских организаций), которые были включены в статистический анализ исследования, как «пневмония COVID-19» и соответствует общему количеству вероятных (клинически подтвержденных) случаев COVID-19 (379 случаев).

 Таблица 2. Структура выявленных диагнозов среди работников медицинских организаций,

 принявших участие в исследовании

Table 2. The structure of diagnosed diseases among employees of medical organizations who took part in the study

Диагноз / Diagnosed disease	Количество / Quantity	%
Основное заболевание: Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован (U07.2). Осложнения: Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, вызванная SARS-CoV-2 (J12.9) / Underlying disease: COVID-19, virus not identified (U07.2). Complications: Bilateral polysegmental viral pneumonia caused by SARS-CoV-2	293	77,3
Основное заболевание: Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1). Осложнения: Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония (J12.8) / Underlying disease: COVID-19, virus identified (U07.1). Complications: Bilateral polysegmental viral pneumonia	86	22,7
Общее количество вероятных (клинически подтвержденных) случаев COVID-19 (U07.1 — U07.2) /Total number of probable (clinically confirmed) cases of COVID-19(U07.1 — U07.2)	379	100,0

Анализ рентгенологических исследований осуществлен в соответствие с Временными согласительными методическими рекомендациями Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции

СОVID-19» (версия 2) [6]. Рекомендуемая экспресс-форма описания результатов компьютерной томографии грудной клетки пациента с подозрением на пневмонию СОVID-19 включала оценку изменения легочной ткани (матовое стекло+консолидация), как примерный объем выявленных изменений легких (визуально), где: КТ-1 (минимальный) соответствовал объему

<25%; КТ-2 (средний) — 25-50% объема; КТ-3 (значительный) — 50-75% объема; КТ-4 (субтотальный) — > 75% объема [6]. Оценка уровня обеспеченности средствами индивидуальной защиты (далее СИЗ) медицинских работников проводилась с помощью анкетного опроса участников исследования и включала в себя классификацию СИЗ согласно требованиям, изложенным в санитарных правилах и нормах³ и других документах⁴.

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием лицензионного приложения Windows XP Excel и пакета прикладных программ статистики Statistica и IBM SPSS Statistics⁵.

Результаты и обсуждение

Анализ случаев обращения в центр компьютерной томографии показал, что среди всех пациентов 10,2% случаев составляли работники медицинских организаций.

Полученный показатель хорошо согласуется с ранее опубликованными научными данными метаанализа одиннадцати исследований, посвященных проблемам инфицирования COVID-19 медицинских работников во время исполнения своих трудовых обязанностей [9].

На рисунке 1 представлена структура выявленных случаев пневмонии COVID-19 согласно оценке объема выявленных изменений в легких с помощью компьютерной томографии в основной группе. объема выявленных изменений в легких с помощью компьютерной томографии в основной группе.

Установлено, что наиболее часто среди работников медицинских организаций регистрировался минимальный объем выявленных изменений легких (44,86% от всех случаев обращения) (КТ-1). Распространенность патологических поражений в виде «матовое стекло+консолидация» от 25 до 50% (средний КТ-2) и от 50% до 75% (значительный КТ-3) объема составляла 12,06% и 3,38% от всех случаев обращения соответственно. Субтотальный объем выявленных изменений в легких (КТ-4) был выявлен в 5 раз чаще в группе контроля по сравнению с основной группой (1,78% и 0,32% от всех случаев обращения соответственно). Авторами других исследований отмечены схожие показатели в распространении клинически подтвержденных случаев COVID-19 у медицинских работников в сравнительных научных публикациях [4,8,9].

Анализ показателей распространенности пневмоний COVID-19 в зависимости от вида оказываемой медицинской помощи работником по-

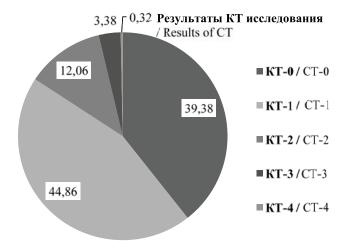


Рисунок 1. Структура случаев пневмонииCOVID-19 согласно оценке объема выявленных изменений в легких с помощью компьютерной томографии у работников медицинских организаций

Figure 1. The structure of cases of COVID-19 pneumonia according to the assessment of the volume of detected changes in the lungs using computed tomography in health care workers

казал, что наибольший уровень характерен для сотрудников, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (63,9% от общего количества случаев обращения в этой профессиональной группе), а наименьший — 57,7% случаев связан с оказанием специализированной медицинской помощи (таблица 3).

В таблице 3 представлены результаты расчета отношения шансов (OR) количества случаев пациентов с пневмонией и без нее в профессиональных группах медработников по видам оказываемой помощи. Статистически значимых различий при их сравнении не выявлено.

Результаты нашего исследования хорошо согласуются с данными, полученными учеными Великобритании. Например, при оценке ими заболеваемости профессиональных групп риска установлено, что наиболее высокая распространенность случаев COVID-19 имела место среди персонала отделений неотложной помощи и терапевтических отделений, а самая низкая — среди сотрудников, работающих в отделениях интенсивной терапии [17].

Анализ экстенсивных показателей случаев пневмоний COVID-19 в зависимости от объема изменений в ткани легких с учетом занимаемых медработником должностей показал, что наибольший процент форм КТ-3 был зарегистрирован у среднего медицинского персонала и водителей скорой помощи (6,6% и 5,1% случаев соответственно). Пневмонии с более чем 75% объемом изменения легочной ткани (субтотальные КТ-4) были выявлены только среди медицинских сестер (1,1% случаев). Наибольший удельный вес во всех группах составили случаи изменения с минимальным объемом выявленных изменений легких (КТ-1), от 66,7% у административных работников до 79% случаев у водителей скорой медицинской помощью (таблица 4).

³СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

⁴Письмо Роспотребнадзора от 04.06.2020 N 02/11315-2020-32 «Об использовании многоразовой защитной одежды для работников, имеющих риски инфицирования COVID-19» (вместе с «Рекомендациями по использованию многоразовой защитой одежды для работников, имеющих риски инфицирования COVID-19»).

 $^{^5}$ Наследов А.Д. IBMSPSS Statistics 2.0 и AMOS: профессиональный статистический анализ данных / А.Д. Наследов. — СПб.: Питер, 2013. — 416 с.

Таблица 3. Количество и удельный вес выявленных пневмоний COVID-19 среди работников медицинских организаций в зависимости от вида оказываемой ими медицинской помощи и расчет относительного риска

Table 3. The share of detected COVID-19 pneumonia among health care workers, depending on the type of medical care provided and the calculation of the relative risk

Изучаемые группы / Study groups	Абсолютное число / Total number	%	Риск / OR	95% доверительный интервал / 95% CI	p
Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь / Specialized, including high-tech, medical care	41	57,7	1,00	-	_
Скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь / Ambulance, including specialized ambulance, medical care	221	60,1	1,10	0,6573-1,8412	0,7167
Первичная медико-санитарная помощь / Primary Health Care	117	63,9	1,29	0,7415-2,2692	0,3619
Bcero / Total	379	60,9	_	_	_

Таблица 4. Удельный вес выявленных пневмоний COVID-19 с учетом их степени тяжести среди работников медицинских организаций в зависимости от занимаемой должности

Table 4. Percentage of detected COVID-19 pneumonias, taking into account their severity among health care workers, depending on the position held

Изучаемые группы /	Результаты КТ исследования /	Абсолютное число пневмоний /	% от обследованных /
Study groups	CTresults	Number of pneumonia cases	Percentage of the examined patients
	KT-1	106	74,6
Врачи / Doctors	KT-2	29	20,4
(n=236)	KT-3	7	4,9
(11 230)	KT-4	0	0
,	KT-1	133	72,7
Средний медицинский персонал /	KT-2	36	19,7
Nursing staff (n=308)	KT-3	12	6,6
(11 200)	KT-4	2	1,1
	KT-1	10	66,7
Иные должности / Non-medical staff	KT-2	5	33,3
(n=23)	KT-3	0	0
(11 23)	KT-4	0	0
Водители скорой медицинской	KT-1	31	79,5
помощи /	KT-2	6	15,4
Ambulance drives	KT-3	2	5,1
(n=58)	KT-4	0	0
Bcero / Total (n=622)		379	60,9

Полученные данные, характеризующие высокий уровень распространенности патологии легочной ткани среди различных должностей медицинских работников и водителей скорой помощи, подтверждены ранее проведенными научными работами Кузьменко С.А. с соавторами (2020 г.) по данной теме [8].

По данным метаанализа ряда исследований, факторами риска, связанными с тяжелым течением COVID-19, являются пожилой возраст, мужской пол, курение и наличие сопутствующих заболеваний [7]. Последнее утверждение было подтверждено результатами нашего исследования. Установлено, что у медицинских работников, в анамнезе у которых было одно из таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет (Код МКБ 10 пересмотра E10-E14), гипертоническая болезнь (Код МКБ 10 пересмотра I10-I15)

или хронические болезни нижних дыхательных путей (Код МКБ 10 пересмотра J40-J47), то относительный риск развития среднего объема выявленных изменений в легких (КТ-2 от 25 до 50%) составлял 2,24 (95% ДИ1 1,1090—4,5401) (р<0,05) по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии.

Расчет коэффициента корреляции рангов Спирмена, выражающий степень связи между объемом выявленных изменений в легких у работников медицинских организаций и такими факторами, как курение, пол и возраст не показал статистически значимых результатов. При этом корреляция между рентгенологическими проявлениями в легких, связанными с COVID-19, и уровнем применяемых средств индивидуальной защиты медицинским работником была статистически значимой (p<0,01) (таблица 5).

Таблица 5. Коэффициента корреляции рангов Спирмена, выражающий степень связи между объемом выявленных изменений в легких, связанных с COVID-19,у работников медицинских организаций и некоторыми факторами (возраст, пол, уровень используемых средств индивидуальной защиты и др.)

Table 5. Spearman rank correlation coefficient expressing the degree of relationship between the volume of detected changes in the lungs associated with COVID-19 in healthcare workers and some factors (age, gender, level of personal protective equipment used, etc.)

Факторы / Factors	Коэффициент корреляции / Spearman rank correlation coefficient	p
Уровень используемых средств индивидуальной защиты / Using personal protective equipment	0,105*	0,009
Bospact / Age	0,44	0,268
Пол / Gender	-0,005	0,899
Курение / Smoking	-0,130	0,091

Примечание *- статистическая значимость отличий, P<0,01 Note *- Statistically significant differences, P<0,01

Установлено, что чем выше был используемый медицинским работником уровень СИЗ, тем меньше объем выявленных изменений в легких, регистрируемый при КТ исследовании. Ключевая роль эффективного, адекватного и своевременного использования средств индивидуальной защиты медицинскими работниками, контактирующими с пациентами, зараженными COVID-19, отмечена во многих исследованиях [11, 13, 15, 19]. В связи с этим не вызывает сомнений необходимость дальнейшего совершенствования и разработки новых методов и средств индивидуальной и популяционной защиты при контакте с пациентами с COVID-19.

Заключение

Таким образом, включение центров компьютерной томографии в государственную систему проведения скрининговых обследований пациентов с целью выявления коронавирусной инфекции COVID-19 позволило не только повысить эффективность принятия врачебных решений о целесообразности госпитализации и определения дальнейшей тактики лечения на амбулаторном или стационарном уровне, но и провести основанную на принципах доказательной медицины оценку распространенности пневмоний COVID-19 (код МКБ 10 пересмотра J12.8-J12.9) среди работников медицинских организаций, участвующих в оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19 на всех её этапах. Результаты исследования хорошо демонстрируют, что проблема высокого риска заражения COVID-19 при исполнении своих трудовых обязанностей является актуальной для всех должностей работников медицинских организаций и учреждений. Действующая в стране система мер профилактики заражения опасными инфекционными заболеваниями сопряжена с недооценкой риска развития таких осложнений, как пневмонии COVID-19 при оказании первичной медико-санитарной и скорой медицинской помощи. Полученные в исследовании доказательства связи между наличием некоторых сопутствующих хронических заболеваний у медицинских работников и объемом выявленных изменений в легких, выявленных с помощью компьютерной томографии, диктуют необходимость разработки критериев индивидуальной восприимчивости человека к новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 и включению их в перечень медицинских противопоказаний при проведении обязательных предварительных (перед поступлением на работу) медицинских осмотров на должности, связанные с любой категорией профессионального риска заражения COVID-19.

Благодарности

Коллектив авторов выражает особую благодарность и признательность руководству и сотрудникам центров компьютерной томографии ООО «Лечебнодиагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина» за предоставленную возможность организации, проведения исследования и активное участие в нем.

Список литературы / Reference

- 1. *Безымянный А.С.* Инфраструктурные изменения в первичной медико-санитарной помощи в условиях COVID-19 / А.С. Безымянный // Московская медицина. 2021. № 3(43). С. 6-10. [*Bezymyanny A.S.* Infrastructural changes in primary health care in the context of COVID-19 / A.S. Bezymyanny // Moscow medicine Journal = Moscow medicine. 2021. №3 (43). Р. 6-10 (in Russian)].
- 2. *Бухтияров И.В.* Эпидемиологические и клинико-экспертные проблемы профессиональной инфекционной заболеваемости работников при оказании медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19 / И.В. Бухтияров // Медицина труда и промышленная экология. 2021. № 61(1). С. 4-12. [*Bukhtiyarov I.V.* Epidemiological and clinical-expert problems of occupational infectious morbidity of workers in the provision of medical care in the context of the COVID-19 pandemic / I.V. Bukhtiyarov // Occupational medicine and industrial ecology = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2021. № 61(1). P. 4-12 (in Russian)].
- 3. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников: методические рекомендации / под редакцией И.В. Бухтиярова, Ю.Ю. Горблянского. М.: Ассоциация врачей и специалистов медицины труда. Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова. 2021. 132 с. [New coronavirus infection COVID-19: professional aspects of maintaining the health and safety of medical workers: guidelines / edited by I.V. Bukhtiyarova, Y.Y. Gorblyansky // M.: Association of Physicians and Specialists in Occupational Medicine. Research Institute of Occupational Medicine named after Academician N.F. 2021. 132 p (in Russian)].
- 4. *Плавунов Н.Ф.* Работа московской скорой помощи в условиях пандемии / Н.Ф. Плавунов // Московская медицина. —

- 2021. № 3(43). C. 17-19. [*Plavunov N.F.* The work of the Moscow ambulance in a pandemic / N.F. Plavunov // Moscow medicine Journal = Moscow medicine. 2021. No. 3 (43). P. 17-19 (in Russian)].
- 5. Платонова Т. А. Заболеваемость COVID-19 медицинских работников. Вопросы биобезопасности и факторы профессионального риска / Т.А. Платонова, А.А. Голубкова, А.В. Тутельян // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021. № 20 (2). С. 4—11. [*Plato-nova T. A.* The incidence of COVID-19 in healthcare workers. Biosafety issues and occupational risk factors / T.A. Platonova, A.A. Golubkova, A.V. Tutelyan // Epidemiologia I vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021. № 20 (2). Р. 4—11 (in Russian)].
- 6. Синицын В.Е. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2) / В.Е. Синицын, И.Е. Тюрин, В.В. Митьков // Вестник рентгенологии и радиологии. 2020. —Том 101, № 2. С. 72—89. [Sinitsyn V.E Temporary conciliatory guidelines of the Russian Society of Radiologists and Radiologists (RORR) and the Russian Association of Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) "Methods of radiation diagnosis of pneumonia in the new coronavirus infection COVID-19" (version 2) / V.E. Sinitsyn, I.E. Tyurin, V.V.Mitkov // Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2020. Volume 101. № 2. P. 72—89 (in Russian)].
- 7. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19/С.Г. Щербак, Т.А. Камилова, А.С. Голота, Д.А. Вологжанин // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2022. № 1. С. 14-36. [Risk factors for severe course and lethal outcome of COVID-19 / S.G. Shcherbak, Т.А. Kamilova, A.S. Golota, D.A. Vologzhanin // = Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2022. No. 1. P. 14-36 (in Russian)].
- 8. Эпидемиологические особенности заболеваемости и течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у медицинских работников (на основе анализа данных пациентов, пролеченных в перепрофилированном инфекционном госпитале) / С.А. Кузьменко, М.И. Ликстанов, А.М. Ошлякова, О.С. Казакова, Т.Н. Горяннова, В.Г. Мозес, С.И. Елгина, Е.В. Рудаева // Журнал «Медицина в Кузбассе». 2020. Т. 19, № 4. С. 21-24. [Epidemiological features of the incidence and course of a new coronavirus infection COVID-19 in medical workers (based on the analysis of data from patients treated in a repurposed infectious diseases hospital) / S.A. Kuzmenko, M.I. Likstanov, A.M. Oshlyakova, O.S. Kazakova, T.N. Goryannova, V.G. Moses, S.I. Elgina, E.V. Rudaeva // Journal Medicine in Kuzbass = Medicine in Kuzbass. 2020. V. 19. № 4. Р. 21-24 (in Russian)].
- 9. *Ankit* Kumar Sahu. COVID-19 in health care workers A systematic review and meta-analysis /A. K. Sahu, V.T. Amrithanand,

- R. Mathew, P. Aggarwal, J. Nayer, S. Bhoi//The American Journal of Emergency Medicine. Volume 38, Issue 9, September 2020, Pages 1727-1731.
- 10. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection /X. Pan, D. Chen, Y. Xia, X. Wu, T. Li, X. Ou, L. Zhou, J. Liu // Lancet Infect Dis. 2020. Vol. 20, No 4. P. 410–411.
- 11. *Lan, F.-Y.* COVID-19 and healthcare workers: emerging patterns in Pamplona, Asia and Boston / F.-Y. Lan, A. Fernandez-Montero, S. N. Kales // Occup Med (Lond). 2020. Vol. 70, № 5. P. 340—341. DOI: https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa089.
- 12. Levene L.S. COVID-19 cumulative mortality rates for frontline healthcare staff in England / L.S. Levene, B. Coles, M.J. Davies, W. Hanif, F. Zaccardi, K.Khunti // Br J Gen Pract. 2020; 70 (696): 327–328.
- 13. *Liu*, Jiahao Peng, Qingsong Li, Chongfu Jiang, Yan Zhou, Shuqing Liu, Chunji Ye, Peng Zhang, Yangbo Xing, HangyuanGuo, Weiliang Tang // Journal of Infection 81 (2020) e16—e25.
- 14. *Muiry*, R. Risks posed by COVID-19 to healthcare workers / R. Muiry, V. Parsons, I. Madan // Occupational Medicine (Oxford, England), 2020. URL: https://chrome-extension: //mhjfbmdgcfjbb-paeojofohoefgiehjai/index.html.
- 15. *Perceived* versus proven SARS-CoV-2-specific immune responses in health-care professionals / G. M. N. Behrens, A. Cossmann, M. V. Stankov [et al.] // Infection. 2020. Vol. 48, № 4. P. 631—634. DOI: 10.1007/s15010—020—01461—0.
- 16. RiskofCOVD-19amongfrontlinehealthcareworkersandthegeneralcommunity:aprospectivecohortstudy/L.H.Nguyen, D.A. Drew, A.D. Joshi, C.-G. Guo, W. Ma, R.S. Mehta, D.R. Sikavi, C.-H. Lo, S. Kwon, M. Song, L.A. Mucci, M.J. Stampfer, W.C. Willett, A.H. Eliassen, J.E. Hart, J.E. Chavarro, J.W. Rich-Edwards, R. Davies, J. Capdevila, K.A. Lee, M.NiLochlainn, T. Varsavsky, M.S. Graham, C.H. Sudre, M.J. Cardoso, J. Wolf, S. Ourselin, C.J. Steves, T.D. Spector, A.T. Chan// Lancet Public Health. 2020. Vol. 9, No 5. P. e475-e83.
- 17. *Shields A*, Faustini SE, Perez-Toledo M, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and asymptomatic viral carriage in healthcare workers: a cross-sectional study Thorax 2020; 75: 1089—1094. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215414.
- 18. Zhang M. Estimation of differential occupational risk of COVID-19 by comparing risk factors with case data by occupational group / M. Zhang // American Journal of Industrial Medicine. 2020. Vol. 64, No 1. P. 13–19.
- 19. ZhengZ. Riskfactorsofcritical&mortalCOVID-19cases:Asystematic literature review and meta-analysis / Zhaohai Zheng, Fang Peng, Buyun Xu, Jingjing Zhao, Huahua Liu, Jiahao Peng, Qingsong Li, Yan Zhou, Shuging Liu, Chunji Ye, Peng Zhang, Yangdo Xing, Hangyuan Guo, Weiliang Tang // J Infect. 2020 Aug; 81(2): P.e.16—e25.

Контакты: *Чащин Максим Валерьевич*, Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: maksim.chaschin@szgmu. ru, +7921849-70-41.

Сведения об авторах:

Чащин Максим Валерьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией арктической медицины. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6759-5481, SPIN-код: 9593-8852.

Большакова Екатерина Георгиевна — младший научный сотрудник отдела клинических исследований. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3421-275X.

Голик Владимир Евгеньевич — ординатор кафедры эндоскопии, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2395-0212.

Чащина Дарья Максимовна — лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории арктической медицины. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5372-3515, SPIN-код: 1213-8079.

Беляев Валерий Робертович — научный сотрудник отдела клинических исследований. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6301-6611, SPIN-код: 4310-2588.

Чащин Валерий Петрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры профилактической медицины и охраны здоровья. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2600-0522, SPIN-код: 6989-1648.

Материал поступил в редакцию 14.06.2022

Чащин М.В., Большакова Е.Г., Голик В.Е., Чащина Д.М., Беляев В.Р., Чащин В.П. Распространенность клинически подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среди работников медицинских организаций в Санкт-Петербурге (по данным КТ исследования органов грудной клетки) // Профилактическая и клиническая медицина. — 2022. — № 3(84). — C. 57—64. DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 57

UDC: 613.6.02 DOI:10.47843/2074-9120_2022_3_57.eng © North -Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 2022

PREVALENCE OF VIRAL PNEUMONIA COVID-19 AMONG HEALTH CARE WORKERS IN THE SAINT- PETERSBURG (ACCORDING TO HIGH RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY DATA

OF THE LUNGS)

M.V. Chashchin¹, E.G. Bolshakova², V.E. Golic¹, D.M. Chashchina¹, V.R. Belyaev², V.P. Chashchin^{1,2}

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya street, 41 ² North-West Public Health Research Center. Russia, 191036, St. Petersburg, 2nd Sovetskaya street, 4

Abstract

Introduction. There are not enough scientific publications on the assessment of the prevalence of viral pneumonia of varying severity among the health care workers, who have been integral to response new coronavirus infection. The analysis of such indicators is important for planning social support measures, rehabilitation volumes, and developing new state measures for the medical prevention of occupational infectious diseases

The aim of the study was to identify the prevalence of coronavirus disease 2019 among health care workers providing medical care to patients, and to assess the presence of statistically significant relationships between some risk factors and the severity of radiological pathological manifestations in lung tissue.

Materials and methods. The objects of the study were patients who applied to the center of computed tomography with symptoms of new coronavirus infection in the period from 05/01/2020 to 07/01/2020. The study involved 622 health care workers and 6077 people who, in their work activities, are not related to the provision of medical care. The study results and main conclusions are based on a retrospective analysis of patients' medical records.

Results. An analysis of cases of applying to the center of computed tomography showed that among all patients, 10.2% of cases are health care workers. The prevalence of viral pneumonia was the highest among employees providing primary health care (63.9% of the number of cases in this group), and the lowest -57.7% of cases among workers associated with the provision of clinic medical care. It has been established that the presence of one of such concomitant diseases as diabetes mellitus (ICD-10 E10-E14), hypertension (ICD-10 I10-I15) or chronic diseases of the lower respiratory tract (ICD-10 J40-J47), increased the relative risk of developing viral pneumonia with a lesion volume from 25 to 50% of lung tissue to 2.24 (95% CI 1.1090 - 4.5401) (p<0.05) compared with healthcare workers without comorbidity. The Spearman rank correlation coefficient, which expresses the degree of association between a decrease in the severity of CT scan manifestations of viral pneumonia in health care workers and a higher level of personal protective equipment they use, was statistically significant and amounted to 0.105 (p = 0.009).

Conclusion. The inclusion of computed tomography centers in the state system for routing patients with suspected symptoms of new coronavirus infection made it possible not only to increase the effectiveness of further tactics for treating patients at the outpatient or inpatient level, but also to conduct an assessment based on the principles of evidence-based medicine of the prevalence of viral pneumonia among health care workers participating in providing medical care to patients with COVID-2019. The results of the study demonstrate that the problem of a high risk of contracting new coronavirus infection in the performance of their work duties is relevant for all positions of employees of medical organizations. The evidence obtained in the study of the relationship between the presence of certain concomitant chronic diseases in medical workers and the severity of the CT scan picture of pneumonia, dictate the need to develop criteria for individual susceptibility of a person to a new coronavirus infection and include them in the list of medical contraindications during mandatory preliminary medical examinations for positions associated with any category of work related risk.

Key words. New coronavirus infection 2019, health care workers, computed tomography of the chest.

Contacts: Maksim Chashchin, Russia, 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya st., 41. E-mail: maksim.chaschin@szgmu.ru, +7 921 912 15 45.

Information about authors:

Maksim Chashchin — MD, PhD, D.Sc, professor, head of the research laboratory of arctic health. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6759-5481, SPIN-code: 9593-8852.

Ekaterina Bolshakova — MD, researcher of the research clinic department. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3421-275X. Vladimir Golic — MD, assistant of the endoscopy department. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2395-0212.

Daria Chashchina — assistant of the of the research laboratory of arctic health. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5372-3515, SPIN-code: 1213-8079.

Valery Belyaev — MD, PhD, researcher of the research clinic department. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6301-6611, SPIN-code: 4310-2588.

Valery Chashchin — MD, PhD, D.Sc, professor of the department of the preventive medicine and health care. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2600-0522, SPIN-code: 6989-1648.

Accepted 14.06.2022

Chashchin M.V., Bolshakova E.G., Golic V.E., Chashchina D.M., Belyaev V.R., Chashchin V.P. Prevalence of viral pneumonia COVID-19 among health care workers in the Saint-Petersburg (according to high resolution computed tomography data of the lungs) // Preventive and clinical medicine. —2022. — No. 3 (84). — P. 57—64—in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_57.eng

© ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_65

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ В ПЕДИАТРИИ: СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

Н.В. Евдокимова, М.С. Трухманов

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

Реферат

УДК: 612.014.424.4

Транскраниальная электростимуляция — физиотерапевтический метод, направленный на активацию стресслимитирующей системы, воздействующий на цитокиновые сети и стимулирующий опиоидергическую систему. На сегодняшний день достоверно изучена роль неспецифических адаптационных механизмов в патогенезе тех или иных заболеваний. Понимание явления транскраниальной электростимуляции и ее внедрение в клиническую практику в педиатрии в дополнение к медикаментозному лечению имеет большие возможности.

Ключевые слова: физиотерапия, дети, транскраниальная электростимуляция, опиоидергическая система, β-эндорфины.

Введение

В настоящее время в педиатрической практике физиотерапия используется на всех этапах и реабилитации. Особую значимость физические факторы воздействия приобретают ввиду недостаточной клинической эффективности лекарственной терапии, различных ограничений применения препаратов в связи с возрастом ребенка. Кроме того, они уменьшают фармакологическую нагрузку на пациента, помогают укрепить позитивную мотивацию отношения пациента к процессу лечения, сократить сроки выздоровления и снижают частоту побочных эффектов [10, 12, 14].

Цель данного обзора — систематизировать опубликованные современные данные, посвященные возможностям использования ТЭС-терапии в комплексном лечении у детей.

Материалы и методы

Используя ключевые слова: физиотерапия, транскраниальная электростимуляция, дети был проведен поиск работ, опубликованных с 1980 по 2021 год в базах данных Pubmed, World Wide Science и e-library.

Обсуждение

В последние годы в практику физиотерапии вошли методы терапии различными видами электрических полей, являющимися резонансными по отношению к основным биологическим ритмам и изменяющимися по заданной программе в пространстве и времени. Это позволило прицельно вмешиваться в процессы метаболизма, антиоксидантной защиты и микроциркуляции отдельных органов, тканей и организма в целом, а также модулировать процессы функционирования головного мозга¹, ² [8,14,25]. Сре-

¹Изменения бета-эндорфинов в мозге и цереброспинальной жидкости при транскраниальной электроанальгезии / Л.Н. Айрапетов, А.Ш. Зайчик, М.С. Трухманов, В.П. Лебедев, В.А. Сорокоумов, Ю.С. Катцнельсон, В.Г. Абисогомян, Ю.К. Коздаев // Физиологический журнал СССР имени И.М. Сеченова. — 1985 — № 1 (71). — С. 56—64.

²Лебедев В.П. Разработка и обоснование лечебного применения транскраниальной электростимуляции защитных механизмов мозга с использованием принципов доказательной медицины (результаты двадцатилетних исследований) / В.П. Лебедев, В.И. Сергиенко // Сборник «Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. — 2003. — Т. 2. — С. 11—68.

ди них следует отметить метод электростимуляции (ТЭС-терапия или мезодиэнцефальная модуляция) непосредственно направленный на селективную активацию структур эндогенных опиоидных пептидов, что приводит к повышению концентрации эндорфинов (в частности, β-эндорфина) в ликворе, плазме крови, тканях и органах [8,25,27]. Импульсные токи высокой частоты, сформированные в пачки и посылаемые с низкой частотой (вариант ТЭС-терапии), избирательно воздействуют на гипногенные и антиноцицептивные структуры головного мозга. Таким образом, импульсные токи центрального действия оказывают седативное, спазмолитическое, трофостимулирующее, секреторное, анальгетическое и сосудорасширяющее действия. Нормализуется психофизиологический и эмоциональный статус, настроение, мотивационная сфера, регулируется поведение, средовая и социальная адаптация [8,9,13,22]. Традиционно ТЭС-терапия может применяться у детей с 5-летнего возраста. Необходимость применения ТЭС-терапии по показаниям у детей более младшего возраста решается врачом индивидуально. Для детей и подростков, как правило, амплитуда и время экспозиции электрического поля в 1,5-2 раза ниже, чем у взрослых. При использовании ТЭС-терапии необходимо внимательно мониторировать ответную реакцию организма ребенка. Это особенно касается периода полового созревания, когда вегетативная нервная система крайне неустойчива и ответные реакции могут быть слишком выражены, вплоть до обморочных состояний [1, 10, 16, 27].

Особенностью ТЭС является то, что её осуществляют через покровы черепа. При этом электрический ток проникает через мягкие ткани головы и действует в конечном итоге на мозг. Обязательным условием для проявления эффектов ТЭС-терапии является критичные параметры тока и расположение электродов. Частота непрерывных импульсов или пачек высокочастотных импульсов должна быть 77 ± 0.5 Гц, длительность импульса 3.75 ± 0.25 мс при соотношении постоянного и среднеимпульсного тока 2:1-5:1, положение электродов фронто-мастоидальное. Длительности процедуры 30-40 мин. По-

сле одной процедуры электростимуляции обладает длительным последействием, и увеличивается при курсовом лечении [1, 11, 27].

Аппараты ТЭС-терапии образуют практически полный модельный ряд (Трансаир01Д, -01В, -01С, -01П). В последнее время популярность приобретают сочетанные методики воздействия, например, транскраниальная электростимуляция и транскраниальная магнитотерапия (аппарат «АМО-АТОС-Э» с приставкой оголовье) [4]. Движение магнитного и электрического поля битемпорально в том же частотном диапазоне создает дополнительные условия для нормализации биоэлектрогенеза, улучшения микроциркуляции, модуляции синаптической передачи в нейронах мозга и реабилитации пациентов с нейроэндокринными заболеваниями³ [18,26]

ТЭС-терапию применяют в течение более 20 лет в ведущих медицинских учреждениях России и СНГ (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Институт онкологии им. Н.Н. Петрова и др.), всего в более чем в 500 медицинских учреждениях. Результаты применения ТЭС-терапии получили отличные отзывы врачей и пациентов США, Канады, Израиля и Болгарии [2,3,17,18].

В конце 60-х годов при изучении механизмов электронаркоза было показано, что непосредственная электрическая стимуляция некоторых медиально расположенных структур мозгового ствола (ядер гипоталамуса, среднего мозга, ядер шва моста и продолговатого мозга) может вызывать выраженную аналгезию у животных и человека. Такая аналгезия стала называться стимуляционной, а система структур мозга, при которых она возникала, получила название антиноцептивной. Широкие исследования антиноцептивной аналгезии показали, что эта система участвует не только в регуляции болевой чувствительности, но и вовлекается в гомеостатическую регуляцию (нормализацию) ряда нарушений организма. Существенная часть антиноцептивной аналгезии использует эндогенные морфиноподобные вещества (эндорфины), серотонин и др., в качестве нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. В начале 80-х годов XX века в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, был разработан метод транскраниальной электростимуляции защитных механизмов мозга. Он получил название ТЭС-терапия, а также была создана аппаратура для реализации этого метода³ [8,10,13]. Исследованные центральные и периферические механизмы ТЭС-терапии подтверждают обоснованность применения этого метода для лечения и профилактики целого ряда заболеваний у детей [4,7]. К настоящему времени достоверно установлены и систематизированы основные лечебные эффекты ТЭС-терапии: нормализация психофизиологического статуса. ТЭС-терапия обладает выраженным стресс-лимитирующим действием. Отмечается устранение симптомов депрессии, снятие утомления, нервного напряжения, повышение нервнопсихической устойчивости, нормализация настроения и сна³ [6].

Купирование болевых синдромов. В результате ТЭС-терапии происходит снижение чувствительности периферических болевых рецепторов, блокируется проведение болевых импульсов в спинном мозге, в том числе за счет эндорфинного торможения выделения субстанции Р, также блокируется проведение болевых импульсов на уровне ядер таламуса. В связи с этим анальгетический эффект ТЭСтерапии не зависит от причины и локализации боли. Он наступает уже через 10-15 минут после начала электростимуляции, что связано с достижением высокой концентрации бета-эндорфина в мозге, ликворе и крови. Анальгезия имеет длительное последействие, увеличивающееся по мере проведения курсового лечения [15,17,24]. В ряде проведенных исследованиях было доказано, что применение ТЭС терапии 2 раза увеличивает скорость исчезновения болевого синдрома у детей. Спонтанные боли в животе при ТЭС-терапии исчезают уже после 2-3 процедур, которые можно провести за 1-2 дня с интервалом 8-12 часов. При обычном лечении спонтанные боли исчезают только к концу первой недели. Болезненность при пальпации живота ликвидируется после 5-6 процедур ТЭС-терапии. При обычном же лечении болезненность при пальпации исчезает к концу второй — началу третьей недели [12,20,26].

Стимуляция процессов репаративной регенерации. ТЭС-терапия достоверно ускоряет репаративную регенерацию при повреждениях тканей разного типа и разной этиологии: кожного эпителия, слизистых оболочек пищеварительного тракта, гепатоцитов, бета-клеток поджелудочной железы, нервных периферических волокон, соединительной ткани [5,7]. Группой исследователей с помощью ТЭСтерапии было пролечено 111 подростков с язвенной болезнью. В 84% случаев получена полная клиническая ремиссия заболевания. Скорость заживления язвенных дефектов при ТЭС была в 2,2 раза быстрее. При цитологическом исследовании отмечалась более быстрая и ранняя эпителизация язвенных дефектов по сравнению с детьми, которые получали общепринятое лечение⁴.

Стимуляция иммунитета, антиаллергический эффект. ТЭС-терапия повышает активность специфических и неспецифических факторов иммунной защиты. Увеличивает образование IgM и подавляет стресс-индуцируемое увеличение синтеза IgE. В рамках иммунного ответа β-эндорфин активирует Т-хелперы и НК-клетки (натуральные киллерные клетки), увеличивает фагоцитарную активность нейтрофилов. Доказано, что лимфоциты сами способны к выработке β-эндорфина, а нейроэндокринные и иммунокомпетентные клетки имеют опиатные рецепторы. Повышение концентрации бета-эндорфина и его взаимодействие с рецепторами

³Лебедев В.П. Разработка и обоснование лечебного применения транскраниальной электростимуляции защитных механизмов мозга с использованием принципов доказательной медицины (результаты двадцатилетних исследований) / В.П. Лебедев, В.И. Сергиенко // Сборнием «Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. — 2003. — Т. 2. — С. 11—68.

 $^{^4}$ Физиотерапия в комплексном лечении пациентов с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью /А.Г. Шиман, Е.И. Ткаченко, Д.Г. Берест, С.Д. Шоферова, В.П. Новикова // Физиотерапевт. — 2012. — № 3. — С. 22—27.

активизирует розеткообразование и завершенный фагоцитоз [19,17].

У детей с бронхиальной астмой при применении курса ТЭС родители отмечали улучшение психоэмоционального состояния подростков, что характеризовалось уменьшением раздражительности, плаксивости, дети стали спокойнее, усидчивее, улучшилось засыпание в 86% случаев. После трех-четырех сеансов ТЭС у всех подростков исчезли приступы ночного кашля. У подростков с кожными проявлениями отмечена четкая положительная динамика в виде выраженного уменьшения зуда, а по окончании курса — уменьшение эритемы и инфильтрации кожи [5]. Сизовой В.Ю., Волчанским Е.И. было обследовано 147 детей с атопическим дерматитом. После проведенного курса ТЭС-терапии отмечено увеличение дилатация эндотелия сосудов на 3,8%, эндотелий-зависимая вазоконстрикция уменьшилась на 6,7%. Под влиянием проводимого лечения наряду с регрессом кожных симптомов, зуда, нормализации сна, снижались расстройства регуляции вегетативной нервной системы. Клинические проявления дерматита улучшились на 57% kScorad⁵. Применение ТЭС-терапии в комплексе реабилитации часто болеющих ОРВИ детей повлияло на снижение ситуативной тревожности, купирование вегетативных нарушений. Кроме того, отмечалась положительная динамика концентрационных способностей и улучшение процесса запоминания, а также положительная динамика иммунологических показателей и метаболических процессов в миокарде. Нормализовалась биоэлектрическая активность коры головного мозга на электроэнцефалографии (ЭЭГ) [6].

Нормализация артериального давления и микроциркуляции. В ряде работ показано, что при ТЭС-терапии происходит ослабление как стимулирующих, так и тормозящих влияний на вазомоторные бульбоспинальные нейроны, расположенные в вентролатеральной области продолговатого мозга. Стимуляция опиоидных систем мозга не только восстанавливает центральную регуляцию гемодинамики, но и нормализует микроциркуляцию [11, 13, 29]. Отечественные исследователи в своей работе доказали, что при проведении ТЭС-терапии у детей с артериальной гипертензией 1 степени произошло достоверное снижение среднесуточного систолического артериального давления (САД) на 4,3%, диастолического артериального давления (ДАД) на 8,9%, снижение суточного индекса САД на 16,4%, суточного индекса ДАД на 11,9%, уменьшение симпатикотонии [13].

Метаболическое действие: ТЭС-терапия нормализует синтетическую и дезинтоксикационную функции печени, способствует нормализации водно-солевого и азотистого обмена, активизирует процессы окислительного фосфорилирования, снижает интенсивность перекисного окисления липидов и др. [21].

Гепатопротекторные эффекты ТЭС-терапии подтверждаются при лечении токсических гепато-

зов у детей. У них быстро улучшается общее состояние и самочувствие, улучшается сон и аппетит, исчезает кожный зуд, уменьшаются размеры печени и нормализуются биохимические показатели и функциональные пробы [11].

В Институте мозга человека РАН группой ученых (Кропотов Ю.Д., Чутко Л.С. и др., 1999-2002) специально изучался вопрос о возможном позитивном влиянии ТЭС-терапии на проявления синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей. В результате клинических исследований была показана высокая эффективность ТЭС-терапии при лечении тикозных гиперкинезов и головных болей напряжения. Купировались тревожность и гиперактивность, нормализовывались поведение и сон. Положительная динамика четко коррелировала с позитивными изменениями на ЭЭГ. Улучшались эмоциональный фон, педагогические аспекты и социальная адаптация [1,10,12]. Полученные данные свидетельствуют о возможности применения ТЭС-терапии в качестве эффективного безмедикаментозного лечебно-профилактического метода не только у детей с СДВГ, а и при детских и подростковых наркомании, токсикомании и алкоголизме [10]. У девочек-подростков с нарушением менструального цикла ТЭС-терапия, непосредственно влияя на синтез гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса, нормализует фазово-циклическое выделение фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. В-эндорфин достоверно снижает уровень андрогенов, способствуя этим установлению нормального цикла, оптимизации обмена веществ, нормализации веса. Нормализация соотношения эстрогенов и андрогенов одновременно с ростом клеточного иммунитета служит быстрой ликвидации угревой сыпи. Кроме того, оптимизация концентрации серотонина и кортизола, нормализует вегетососудистую регуляцию и психофизиологический статус, ликвидирует тревожность, улучшает ночной сон и т.д. [2-4, 17]. Неврологическая симптоматика уменьшается у 90% детей, дерматологические проявления — у 92%, сопутствующие гастроинтестинальные и почечные симптомы — у 70% пациенток [16, 17]. Доказана эффективность использования ТЭС-терапии для лечения хронических запоров у детей. Стимуляция электрическим полем способствует нормализации пассажа каловых масс, тонуса сфинктерного аппарата прямой кишки и мышц тазового дна, восстановление дефекационного рефлекса и уменьшение астеновегетативных нарушений [17, 20, 26].

Следует особо подчеркнуть, что все вышеперечисленные эффекты ТЭС-терапии:

- 1) проявляются комплексно;
- 2) имеют гомеостатическую (саногенетическую) направленность;
- 3) носят многокомпонентный системный характер.

Заключение

Простота и доступность метода, практическое отсутствие осложнений и противопоказаний делают целесообразным его использование в клинической педиатрической практике. Все эффекты метода электростимуляции обусловлены центральным и периферическим влиянием. Изучение эффектов

 $^{^{5}}$ Сизова В.Ю. Вегетативные и сосудистые изменения у детей с атопическим дерматитом на фоне применения транскраниальной электростимуляции / В.Ю. Сизова, Е.И. Волчанский // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2011. — № 1 (29). — С. 25—27.

ТЭС-терапии активно продолжается в наши дни на экспериментальных моделях и при клиническом использовании в ведущих медицинских учреждениях нашей страны и за рубежом. Результаты проведенных исследований обобщены в 6 монографиях. Опубликовано более 1000 статей в отечественных и зарубежных научных журналах. По теме «Транскраниальная электростимуляция» в разных областях физиологии и медицины защищено 26 докторских и более 125 кандидатских диссертаций.

Однако, несмотря на многочисленные представления о формировании положительного терапевтического эффекта ТЭС, механизмы ее действия остаются не до конца изученными. Отсутствие специфичности при воздействии на организм определяет, с одной стороны, возможность использования ТЭС для влияния на различные патологические звенья болезни, с другой — невозможность эмпирически предсказать эффект сочетанного или комбинированного назначения. В последнее время растет количество соответствующих научных публикаций и монографий, однако большая их часть посвящена лечению взрослых пациентов, или освещает данные экспериментальных исследований.

Кроме того, часто ключевым в терапевтическом действии оказываются отсроченные эффекты, основанные на влиянии на центральные механизмы регуляции функции организма.

Опыт использования этого физиотерапевтического метода в педиатрии недостаточен. Нет четких показаний к назначению ТЭС детям и подросткам, не разработаны критерии ее эффективности и адекватности, имеет место сложность подбора параметров воздействия, определяющих разовую и общую энергетическую нагрузку на организм больного ребенка, но не вызывающих нежелательных явлений. Необходимы дополнительные исследования, ранжированные по уровню доказательности от I до VII так как это требуется сегодня в доказательной медицине.

Дополнительной проблемой является то, что сегодняшние педиатрические пациенты имеют несколько конкурирующих хронических болезней или коморбидных состояний, часто торпидных к терапии. В этом случае применение ТЭС терапии определяет необходимость ежедневного контроля за состоянием ребенка лечащим врачом и физиотерапевтом с проведением до сих пор не разработанной скрининговой оценки его адаптационно-резервных возможностей. Стандартное клинико-диагностическое обследование не подходит для проведения такой оценки.

Таким образом, внедрение ТЭС терапии в педиатрическую практику требует проведения новых клинических исследований для научного обоснования ее эффективности, разработки четких стандартов использования с учетом всех принципов «доказательной физиотерапии»[1, 5, 10, 12, 15].

Заявление о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует. Статья является обзором литературы и не финансировалась спонсорами, не является частью гранта. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Список литературы / References

- 1. Андреева И.Н. Влияние транскраниальной электростимуляции на состояние психоэмоционального статуса у подростков с дисфункцией гипоталамуса / И.Н. Андреева, И.В. Акишина, О.В. Точилина // Вестник физиотерапии и курортологии. 2019. №2 (25). С. 105. [Andreeva I.N. The effect of transcranial electrical stimulation on the state of psychoemotional status in adolescents with hypothalamic dysfunction / I.N. Andreeva, I.V. Akishina, O.V. Tochilina // Vestnik fizioterapii i kurortologii = Bulletin of physiotherapy and balneology. 2019. №2 (25). Р. 105 (in Russian)].
- 2. Андреева И.Н. Транскраниальная электростимуляция в комплексном лечении больных с гипоталамическим синдромом пубертатного периода / И.Н. Андреева, И.В. Акишина, О.В. Точилина // Вестник физиотерапии и курортологии. 2019. №4 (25). С.146-145. [Andreeva I.N. Transcranial electrical stimulation in the complex treatment of patients with hypothalamic syndrome of puberty / I.N. Andreeva, I.V. Akishina, O.V. Tochilina // Vestnik fizioterapii i kurortologii = Bulletin of physiotherapy and balneology. 2019. № 4 (25). Р. 145–146. (in Russian)]
- 3. Аполихина И.А. Реабилитация в гинекологии с помощью аппаратной физиотерапии / И.А. Аполихина, Н.В. Болотова, Ю.М. Райгородский // Руководство для врачей. Практическая медицина. 2019. 208 с. [Apolikhina I.A. Rehabilitation in gynecology with the help of hardware physiotherapy / I.A. Apolikhina, N.V. Bolotova, Yu.M. Raygorodskiy // Rukovodstvo dlja vrachej. Prakticheskaja medicina = a guide for doctors. Practical medicine. 2019. 208 s. (in Russian)]
- 4. *Роль* киссептина в нарушениях менструальной функции у девочек-подростков, коррекция клинико-гормональных нарушений / Н.В. Болотова, С.В. Тимофеева, В.К. Поляков, А.П. Аверьянов, Э.Б. Попыхова, В.А. Коршунович // Доктор. Ру. 2020. №2 (19). С. 13-19. [The role of kisseptin in menstrual function disorders in adolescent girls, correction of clinical and hormonal disorders / N.V. Bolotova, S.V. Timofeeva, V.K. Poljakov, A.P. Aver'janov, Je.B. Popyhova, V.A. Korshunovich // Doktor. Ru = Doctor.ru. 2020. No 2(19). P. 13-19 (in Russian)].
- 5. Бей В.В. Защитное действие ТЭС-терапии в условиях ишемии кожи, вызванной формированием кожной складки / В.В. Бей, А.А. Бубнович, В.В. Чернявская // Междунар. журн. прикладных и фунд. исслед. 2015; 5—1: 48 [Bey V.V. Protective action tes-therapy in skin ischemia cause the formation of skin folds / V.V. Bey, A.A. Bubnovich, V.V. Chernyavskaya // Mezhdunar. zhurn. prikladnyh i fund. issled=International Journal of Applied and FundamentaL Research. 2015. No 5 (1). —P. 48 (in Russ.)]
- 6. Булатецкий С.В. Критерии оптимизации тренирующих и реабилитационных мероприятий в аспекте системной организации адаптивных функций целостного организма / С.В. Булатецкий, Ю.Ю. Бяловский, Е.П. Глушкова // Центр. научн. вестник. 2016. 1 (13). С. 64—6 [Bulatetskiy S.V. Criteria for optimizing training and rehabilitation measures in the aspect of the systemic organization of adaptive functions of the whole organism / S.V. Bulatetskiy, Yu.Yu. Byalovskiy, Ye.P Glushkova // Tsentral'nyy nauchnyy vestnik = Central scientific bulletin. 2016. No 1 (13). P. 64. (in Russian)].
- 7. Валентинов Б.Г. Крайневысокочастотное излучение и транскраниальная электростимуляция при спортивном стрессе (краткий обзор отечественной литературы) / Б.Г. Валентинов, Э.М. Наумова, О.Н. Борисова // Вест-

ник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2022.-16 (1) — C. 127-132. [Valentinov B.G. Extremely high-frequency radiation and transcranial electrical stimulation during sports stress / B.G. Valentinov, Je.M. Naumova, O.N. Borisova (a brief review of Russian literature) // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie = Bulletin of New Medical Technologies. Electronic edition. — 2022.- No 16 (1). — P. 127-132. (in Russian)].

- 8. Голобородько Е.В. Вероятные механизмы изменения уровня эндорфинов в плазме крови при электромагнитном терапевтическом воздействии на головной мозг (обзор литературы) / Е.В. Голобородько // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №4 (27). С. 75-78. [Goloborod'ko E.V. Probable mechanisms of changes in the level of endorphins in blood plasma during electromagnetic therapeutic effects on the brain (literature review) / E.V. Goloborod'ko // Vestnik novyh medicinskih tehnologij = Bulletin of New Medical Technologies. 2020. No 4 (27). P. 75-78. (in Russian)]
- 9. Дракина С.А. Физиотерапия в реабилитации подростков, больных бронхиальной астмой / С.А. Дракина, Н.А. Перевощикова // Мать и Дитя в Кузбассе. 2016. №3 (66). С.45-48. [Drakina S.A. Physiotherapy in the rehabilitation of adolescents with bronchial asthma / S.A. Drakina, N.A Perevoshchikova // Mat' i Ditya v Kuzbasse = Mother and Child in Kuzbass. 2016. No 3 (66). p.45-48. (in Russian)]
- 10. Лебедев В.П. ТЭС-терапия для коррекции синдрома дефицита эндорфинов / В.П. Лебедев, А.В. Малыгин, С.В. Трусов // Главный врач Юга России.- 2021. -№1 (76). С. 20-21. [Lebedev V.P. TES-therapy for correction of endorphin deficiency syndrome / V.P. Lebedev, A.V. Malygin, S.V. Trusov // Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief Physician of the South of Russia. 2021. No 1 (76). p. 20-21. (in Russian)]
- 11. *Методы* аппаратной физиотерапии в медицинской реабилитации детей с первичной артериальной гипертензией / Л.В. Куянцева, Е.А. Турова, И.И. Трунина, М.С. Петрова, И.А. Ломага // Вестник восстановительной медицины. 2020. №4 (98). С. 55-61. *[Methods* of hardware physiotherapy in medical rehabilitation of children with primary arterial hypertension / L.V. Kujanceva, E.A. Turova, I.I. Trunina, M.S. Petrova, I.A. Lomaga // Vestnik vosstanovitel'noj mediciny = Bulletin of restorative medicine. 2020. No 4 (98). p. 55-61. (in Russian)]
- 12. Пономаренко Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство / Г.Н. Пономаренко // М. ГЭОТАР-Медиа.- 2016: 154—157, 592—594. [Ponomarenko G.N. Physical and rehabilitation medicine: National guidelines / G.N Ponomarenko // М.- GEOTAR-Media. -2016: 154—157, 592—594. (in Russian)]
- 13. Транскраниальная электростимуляция как эффективный физиотерапевтический метод / Ю. Бяловский, С. Булатецкий, А. Иванов, Л. Дерягина, Е. Глушкова, И. Ракитина // Врач.- 2019. -30 (1). с. 17–26. [Transcranial electrical stimulation as an effective physiotherapy method / Yu. Byalovskiy, S. Bulatetskiy, A. Ivanov, L. Derjagina, E. Glushkova, I. Rakitina // Vrach = Doctor. 2019. No 30 (1). p. 17–26. (in Russian)]
- 14. *Транскраниальная* электростимуляция / Под ред. В.П. Лебедева / А.В. Малыгин, А.А. Хадарцев, А.Р. Токарев, Э.М. Наумова, Б.Г. Валентинов, С.В. Трусов. Тула. 2021. 224c. [*Transcranial* electrical stimulation / Pod red. V.P. Lebedeva / A.V. Malygin, A.A. Khadartsev, A.R. Tokarev, E.M. Naumova, B.G.Valentinov, S.V. Trusov Tula. 2021. 224s. (in Russian)]

- 15. *ТЭС-терапия*. Современное состояние проблемы / С.А. Занин, А.Х. Каде, Д.В. Кадомцев, Е.А Пасечникова., В.Г. Голубев, В.В. Плотникова, М.А. Шаров, Е.В. Азаркин, В.Э. Кочарян // Современные проблемы науки и образования. 2017. №1. с. 58. [*TES-therapy*. The current state of the problem / S.A. Zanin, A.H. Kade, D.V. Kadomcev, E.A Pasechnikova., V.G. Golubev, V.V. Plotnikova, M.A. Sharov, E.V. Azarkin, V.Je. Kocharjan // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija = Modern problems of science and education. 2017. No 1. p.58 (in Russian)]
- 16. Ути С.Р. Транскраниальная активационная физиотерапия при псориазе / С.Р. Утц, Райгородский Ю.М., Зуев А.В. / Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. №3 (18). с. 35-41. [Utc S.R. Transcranial activation physical therapy in psoriasis / S.R. Utc, Ju.M. Rajgorodskij, A.V. Zuev // Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskih boleznej = Russian journal of skin and venereal diseases. 2015. №3 (18). р. 35-41. (in Russian)]
- 17. Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии / М.А. Хан, А.Н. Разумов, Н.Б. Корчажкина, И.В. Погонченкова // М., ГЭОТАР-Медиа. 2018. 408 с. [*Physical* and rehabilitation medicine in pediatrics / М.А. Khan, А.N. Razumov, N.B. Korchazhkina, I.V. Pogonchenkova // М., GEOTAR-Media. 2018. 408 s. (in Russian)]
- 18. *Хадарцев А.А.* Немедикаментозное лечение дорсопатий (обзор литературы) / А.А. Хадарцев, Л.Г. Агасаров // Вестник медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №1. с. 107-124. [*Hadarcev A.A.* Non-drug treatment of dorsopathies (literature review) / А.А. Hadarcev, L.G. Agasarov // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie = Bulletin of New Medical Technologies. Electronic edition.- 2020. No 1. p.107-124. (in Russian)]
- 19. Хан М.А. Современные технологии медицинской реабилитации детей с хроническими запорами / М.А. Хан, Е.М. Тальковский, М.С. Петрова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2021. №2 (20). С. 175-182. [Кhan М.А. Modern technologies of medical rehabilitation of children with chronic constipation / М.А. Кhan, Е.М. Tal'kovskiy, М.S. Petrova // Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya. 2021. №2 (20). р. 175-182. (in Russian)]
- 20. *Antal A.*, Alekseichuk I., Bikson M., Brockmöller J., Brunoni A.R. e.t.c. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. Clin Neurophysiol. 2017- Vol. 9, № 128. p. 1774-1809.
- 21. Bestmann S., Walsh V. Transcranial electrical stimulation. Curr Biol. 2017. Vol. 23, $\mathbb{N} 27$. p.1258-1262.
- 22. *Bolotova N.V.*, Averyanov A.P., Raygorodsky Yu.N, Dronova E.G, Posokhova N.V., Rodionova T.V. The role of transcerebral techniques in treatment of obesity in children. Kasmera. -2015. -p.47.
- 23. *Bolotova N.*, Sharkov S., Namazova-Baranova L., Posokhova N., Chernyshkova E. Correction of functional state of hypothalamic-pituitary system in adolescent boys with puberty delay. Indian Journal of Scientific Research and Technology. 2014. Vol. 6, N2. p. 73-77.
- 24. *Ghobadi-Azbari P.*, Jamil A., Yavari F., Esmaeilpour Z., Malmir N end e.c.t. fMRI and transcranial electrical stimulation (tES): A systematic review of parameter space and outcomes. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021. 107. p. 110-149.
- 25. *Fernández-Corazza M.*, Turovets S., Muravchik C. Unification of optimal targeting methods in transcranial electrical stimulation Neuroimage. 2020 . Vol. 209. p.103-116.

26. Fertonani A., Miniussi C. Transcranial Electrical Stimulation: What We Know and Do Not Know About Mechanisms. Neuroscientist. $-2017 \cdot -N \cdot 2. -p. 109-123$.

27. Yavari F., Jamil A., Samani M., Vidor L., Nitsche M. Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimu-

lation (tES)-An introduction. Neurosci Biobehav Rev 2018. — Vol. 85. — p. 81-92.

Контакты: *Евдокимова Нина Викторовна*, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д.2. E-mail: posohova.ni-na2014@yandex.ru; +79047070271.

Информация об авторах:

Евдокимова Нина Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ORCID:https://orcid.org/ 0000-0001-9812-6899, SPIN-код: 6552-7359.

Трухманов Михаил Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ORCID:https://orcid.org/0000-0002-9772-929X, SPIN-код: 7409-4880.

Материал поступил в редакцию 27.05.2022

Евдокимова Н.В., Трухманов М.С. Транскраниальная электростимуляция в педиатрии: современные концепции // Профилактическая и клиническая медицина. — 2022. — № 3 (84). — C. 65—71. DOI: 10.47843/2074- $9120_2022_3_65$

UDC: 612.014.424.4 ©North -Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_65.eng

TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION IN PEDIATRICS: MODERN CONCEPTS (REVIEW)

N.V. Evdokimova, M.S. Trukhmanov

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

Abstract

Transcranial electrical stimulation is a physiotherapeutic method aimed at activating the stress-limiting system, affecting cytokine networks and stimulating the opioidergic system. To date, the role of nonspecific adaptive mechanisms in the pathogenesis of certain diseases has been reliably studied. Understanding the phenomenon of and its implementation in clinical practice in pediatrics in addition to drug treatment has great potential.

Key words: physiotherapy, children, transcranial electrical stimulation, opioidergic system, β-endorphins.

Contacts: Nina Evdokimova, Russia, St. Petersburg, Litovskaya, 2. E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru; +79047070271.

Information about authors:

Nina Evdokimova — MD, PhD. Assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care. ORCID:https://orcid.org/0000-0001-9812-6899, SPIN-code: 6552-7359.

Mikhail Trukhmanov — MD, PhD. Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care. ORCID:https://orcid.org/0000-0002-9772-929X, SPIN-code: 7409-4880.

Accepted 27.05.2022

Evdokimova N.V., Trukhmanov M.S. Transcranial electrostimulation in pediatrics: modern concepts (review) // Preventive and clinical medicine — 2022. — No. 3 (84). — P. 65–71 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_65.eng

УДК: 616.34-084 DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 72 © ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ, В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ПОВЫШЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

О.Ю. Кузнецова, К.В. Овакимян, О.Ю. Панкратова, Р.В. Амбарцумян, В.С. Дранец, А.В. Литвинова

Федеральное 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

Введение. В настоящее время описано множество вариантов SARS-CoV-2, пять из которых (согласно эпидемиологическим данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 11 декабря 2021) считаются вариантами с повышенной трансмиссивностью или вирулентностью. Исследование особенностей клинического течения новой коронавирусной инфекции в условиях амбулаторного звена могут способствовать более раннему выявлению признаков заболевания, своевременной диагностике и назначению профилактических мероприятий и лечения.

Цель исследования: оценить особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции у пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью в различные периоды повышения заболеваемости новой коронавирусной инфекции с марта 2020 по февраль 2022 г.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Центра семейной медицины СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Дизайн исследования — ретроспективное когортное исследование, проводившееся на основании анализа амбулаторных карт пациентов, обратившихся за медицинской помощи в Центр семейной медицины, прикрепленных в рамках обязательного медицинского страхования. У всех лиц, обратившихся за амбулаторной помощью в периоды с 19.03.2020 г. по 30.06.2020 г. (1-я группа), с 1.10.2021 г. по 30.11.2021 г. (2-я группа) и с 18.01.2022 г. по 28.02.2022 г. (3-я группа), регистрировались эпидемиологические и клинико-анамнестические данные: пол, возраст, наличие вакцинации или ранее перенесенной новой коронавирусной инфекции, сопутствующие заболевания, жалобы, физикальные данные, данные лабораторных и инструментальных методов исследований.

Результаты. В исследование были включены 343 пациента: 39,9% мужчин (n=137) и 60,1% женщин (n=206). Средний возраст пациентов во всех исследованных группах составил $47,4\pm16,9$ лет. Отмечено достоверное увеличение частоты следующих симптомов: заложенность носа, ринорея, першение в горле у пациентов 3 группы, в то время, как влажный кашель, заложенность в грудной клетке, одышка, аносмия и агевзия, в той же группе встречались реже (p<0,05). Слабость и головная боль достоверно чаще встречались среди респондентов 2 группы (p<0,05). Тяжелое и очень тяжелое течение заболевания, количество пациентов с диагностированной пневмонией и случаев госпитализации достоверно реже встречалось среди пациентов 3 группы. На риск развития тяжелого течения новой коронавирусной инфекции достоверно влияют вариант SARS-CoV-2, старческий возраст и наличие хотя бы одного хронического неинфекционного заболевания тяжелой степени (p<0,05).

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), клиническое течение, симптомы, периоды повышения заболеваемости

Введение

В конце декабря 2019 года в Ухане (провинция Хубэй, Китай) впервые была выявлена вспышка заболеваемости неизвестным респираторным синдромом, как было доказано впоследствии, — инфекционным заболеванием, вызванным новым коронавирусом (SARS-CoV-2).

Коронавирусы (COV) представляют собой группу оболочечных вирусов с положительным одноцепочечным геномом РНК, принадлежат к семейству Coronaviridae отряда Nidovirales и генетически классифицируются на четыре основных рода: Альфа-коронавирус, Бета-коронавирус, Гамма-коронавирус и Дельта-коронавирус [20]. SARS-CoV-2 относится к роду Бета-CoV и является причиной третьей крупной вспышки заболеваемости коронавирусом за последние 20 лет после тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и Ближневосточного респираторного синдрома (MERS) [3]. 11 марта 2020 года Всемир-

ная организация здравоохранения (ВОЗ), установив высокую распространенность и тяжесть инфекции SARS-CoV-2, объявила, что вспышку COVID-19, зарегистрированную в предыдущие месяцы, следует считать пандемией¹.

Динамика развития пандемии свидетельствует о том, что вирус SARS-CoV-2 характеризуется гораздо более высокой контагиозностью и вирулентностью для человека по сравнению с другими патогенными коронавирусами [15]. В настоящее время вирус распространился более, чем в 200 странах.

¹ВОЗ: Вспышка коронавирусной инфекции COVID-19. Доклад от 02.07.2020. [Электронный ресурс].— Режим доступа: https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019. [WHO: Outbreak of COVID-19 coronavirus infection. Report dated 02.07.2020. [Electronic resource].— Access mode: https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.]

Наиболее серьезно пострадали США, Бразилия, Индия, Россия, Мексика, страны Южной Америки, большинство европейских стран². SARS-CoV-2 попадает в клетки заболевшего человека путем стыковки с рецептор-связывающим доменом своего спайкового белка (S-белка) к рецептору-АСЕ2 клеток-хозяев. Это означает, что адаптивные мутации вирусного белка спайка влияют на инфекционную способность вируса, и что мутации, которые улучшают стыковку вируса с клетками-хозяевами, повышают его патогенный потенциал, обусловливая степень инфекционности и клиническое течение [7, 8].

В настоящее время описано множество вариантов SARS-CoV-2, пять из которых (согласно эпидемиологическим данным вОЗ, по состоянию на 11 декабря 2021) считаются вариантами с повышенной трансмиссивностью или вирулентностью, способными снижать нейтрализацию антителами, полученными в результате перенесенной инфекции COVID-19 или вакцинации [2]. Такие варианты принято называть VOCs (variants of concern, варианты, вызывающие озабоченность), учитывая масштаб их воздействия на уровне популяции.

К ним относятся: Альфа (В.1.1.7), зарегистрированный в Великобритании в конце декабря 2020 года; Бета (В.1.351), зарегистрированный в Южной Африке в декабре 2020 года; Гамма (Р.1), зарегистрированный в Бразилии в начале января 2021 года; Дельта (В.1.617.2), зарегистрированный в Индии в декабре 2020 года и Омикрон (В.1.1.529), зарегистрированный в Южной Африке в ноябре 2021 года [2].

Результаты исследований свидетельствуют о наличии клинических особенностей различных вариантов COVID-19, что определяет тяжесть течения заболевания, число случаев госпитализаций и смертность [2, 8, 10, 13].

Исследование особенностей клинического течения COVID-19 в условиях амбулаторного звена могут способствовать более раннему выявлению признаков заболевания, своевременной диагностике и назначению профилактических мероприятий и лечения.

Целью нашего исследования являлось оценить особенности клинического течения COVID—19 у пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью в различные периоды повышения заболеваемости COVID-19 с марта 2020 по февраль 2022 г.

Задачи

Изучить особенности клинического течения COVID-19 у пациентов, прикрепленных к Центру семейной медицины СЗГМУ им. И.И. Мечникова, в период с 19.03.2020 г. по 30.06.2020 г., с 1.10.2021 г. по 30.11.2021 г. и с 18.01.2022 г. по 28.02.2022 г.

Оценить тяжесть течения COVID-19 в зависимости от периода повышения заболеваемости.

Выявить взаимосвязь тяжести течения COVID-19 с клинико-демографическими характеристиками пациентов.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Центра семейной медицины СЗГМУ им. И.И. Мечникова (ЦСМ). Дизайн исследования — ретроспективное когортное исследование, проводившееся на основании анализа амбулаторных карт пациентов, обратившихся за медицинской помощи в ЦСМ, прикрепленных в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС). У всех лиц, обратившихся за амбулаторной помощью в периоды с 19.03.2020 г. по 30.06.2020 г. (1-я группа), с 1.10.2021 г. по 30.11.2021 г. (2-я группа) и с 18.01.2022 г. по 28.02.2022 г. (3-я группа), регистрировались эпидемиологические и клинико-анамнестические данные: пол, возраст, наличие вакцинации или ранее перенесенного COVID-19, сопутствующие заболевания, жалобы, физикальные данные, данные лабораторных и инструментальных методов исследований. Всем пациентам в возрасте 18 лет и старше, обратившимся за медицинской помощью с наличием симптомов острого респираторного заболевания или по эпидемиологическим показаниям, проводилось лабораторное обследование с использованием теста на определение антигенов SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки. Остальные обследования (лабораторные и инструментальные) выполнялись при наличии по-

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 22.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Доверительные интервалы количественных переменных оценивали при помощи статистики для одновыборочного t-критерия. Расчет доверительного интервала долей проводился по Клопперу-Пирсону. С помощью мультивариантного анализа проводилась оценка связи одних переменных с другими, включая количественные, порядковые и номинальные в любом их сочетании. Для оценки достоверности различий категориальных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона, количественных переменных — критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок. Критерием статистической значимости полученных результатов считали величину р <0,05.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 343 пациента: 39.9% мужчин (n=137) и 60.1% женщин (n=206). Средний возраст пациентов во всех исследованных группах составил 47.4 ± 16.9 лет, их половозрастные характеристики в зависимости от периода исследования представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, между участниками трех групп были выявлены статистически значимые гендерные различия, также отличалось число вакцинированных от COVID-19 и переболевших ранее данным заболеванием (р <0,05).

В процессе исследования мы оценили распространенность различных симптомов среди 3 групп пациентов (таблица 2).

²ВОЗ: Вспышка коронавирусной инфекции COVID-19. [Электронный ресурс].— Режим доступа: https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019. [WHO: An outbreak of COVID-19 coronavirus infection. [Electronic resource].— Access mode: https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.]

Таблица 1. Основные характеристики участников исследования

Table 1. Key characteristics of the study participants

Параметр / Parameter /	1-я группа (n=70) / Group 1 (n=70)	2-я группа (<i>n</i> =78) / Group 2 (n=78)	3-я группа (n=195) / Group 3 (n=195)	p	Общая выборка (n=343) / Total sample (n=343)
Средний возраст, лет±CO / Average age, years±SD /	45,5±16,1	49,7±18,5	47,2±16,4	0,4521	47,4±16,9
Пол, мужчины, n (%) / Gender, men, n (%)	36 (51,4)	22 (28,2)	79 (40,5)	<0,052	137 (39,9)
Статус курения, курильщики и бывшие курильщики, n (%) / Smoking status, smokers and former smokers, n (%)	4 (5,7%)	8 (10,3)	9 (4,6)	0,2332	21 (6,1)
Наличие хотя бы одного хронического неинфекционного заболевания, n (%)* / Presence of at least one chronic non-communicable disease, n (%)*	31 (44,3)	39 (50,0)	92 (47,2)	0,1412	162 (47,2)
Сотрудники медицинских учреждений, n (%)** / Workers of medical institutions, n (%)**	5 (7,1)	8 (10,3)	15 (7,7)	0,9082	28 (8,2)
Вакцинированные от COVID-19, n (%) / Vaccinated against COVID-19, n (%) /	0	25 (32,1)	117 (60,0)	<0,0012	142 (41,4)
Переболевшие ранее COVID-19, n (%) / Transferred COVID-19, n (%)	1 (1,4)	2 (2,6)	47 (24,1)	<0,0012	50 (14,6)

Примечание:

Note:

 Таблица 2. Частота встречаемости симптомов среди заболевших лиц в зависимости от периода повышения заболеваемости (волны)

Table 2. Frequency of occurrence of symptoms among patients depending on the period of increased morbidity (waves)

Симптом / Symptoms	1-я группа (n=70) /	2-я группа (n=78) /	3-я группа (n=195)/	p ¹	Общая выборка (n=343) /
1 -	Group 1 (n=70)	Group 2 (n=78)	Group 3 (n=195)		Total sample (n=343)
Повышение температуры тела < 38,0° C, n (%) / Increased temperature < 38.0° C, n (%)	36 (51,4)	49 (62,8)	122 (62,6)	0,231	207 (60,3)
Повышение температуры тела ≥38,0° C, n (%) / Increased temperature ≥38.0° C, n (%)	20 (28,6)	23 (29,5)	66 (33,8)	0,636	109 (31,8)
Слабость, n (%) / Weakness, n (%)	56 (80,0)	76 (97,4)	186 (95,4)	0,001	318 (92,7)
Cонливость, n (%) / Sleepiness, n (%)	5 (7,1)	2 (2,6)	19 (9,7)	0,127	26 (7,6)
Потливость, n (%) / Sweating, n (%)	36 (51,4)	37 (47,4)	101 (51,8)	0,802	174 (50,7)
Потеря аппетита, n (%) / Loss of appetite, n (%)	0	3 (3,8)	5 (2,6)	0,286	8 (2,3)
Головная боль, n (%) / Headache, n (%)	23 (32,9)	51 (65,4)	118 (60,5)	0,001	192 (56,0)
Головокружение , n (%) / Vertigo, n (%) /	23 (32,9)	31 (39,7)	77 (39,5)	0,588	131 (38,2)
Боли в мышцах, n (%) / Myalgia, n (%) /	3 (4,3)	7 (9,0)	15 (7,7)	0,520	25 (7,3)
Боли в пояснице, n (%) / Lower back pain, n (%)	0	2 (2,6)	2 (1,0)	0,336	4 (1,2)

^{* —} хронические заболевания: ожирение, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, онкологические заболевания в анамнезе, анемия, ревматоидный артрит, отягощенный аллергологический анамнез;

^{** —} сотрудники без медицинского образования, со средним и высшим медицинским образованием;

 $^{^{1}}$ — критерий Краскала—Уоллиса для независимых выборок; 2 — критерий χ^{2} Пирсона.

^{* —} chronic diseases: obesity, arterial hypertension, chronic heart failure, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, cancer in anamnesis, anemia, rheumatoid arthritis, aggravated allergic anamnesis;

^{** —} employees without medical education, with secondary and higher medical education;

¹ — Kruskal—Wallis test; ² — the Pearson criterion χ^2 .

Тошнота, n (%) / Nausea, n (%)	0	1 (1,03)	2 (1,0)	0,664	3 (0,9)
Рвота, п (%) / Vomiting, n (%)	0	1 (1,03)	2 (1,0)	0,664	3 (0,9)
Диарея, n (%) / Diarrhea, n (%)	0	1 (1,03)	1 (0,5)	0,581	2 (0,6)
Заложенность носа, n(%) / Nasal congestion, n(%)	15 (21,4)	41 (52,6)	131 (67,2)	<0,001	187 (54,5)
Ринорея, n (%) / Rhinorrhea, n (%)	26 (37,1)	25 (32,1)	124 (63,6)	<0,001	175 (51,0)
Першение в горле, n (%) / Throat tickle, n (%)	9 (12,9)	3 (3,8)	73 (37,4)	<0,001	85 (24,8)
Боли в горле, n (%) / Sore throat, n (%)	35 (50,0)	44 (56,4)	104 (53,3)	0,737	183 (53,4)
Боль в ухе, п (%) / Ear pain, n (%)	2 (2,9)	1 (1,3)	1 (0,5)	0,291	4 (1,2)
Потеря обоняния, n (%) / Anosmia, n (%)	12 (17,1)	15 (19,2)	7 (3,6)	<0,001	34 (9,9)
Потеря вкуса, n (%) / Agevzia, n (%)	5 (7,1)	3 (3,8)	2 (1,0)	<0,05	10 (2,9)
Сухой кашель, n (%) / Dry cough, n (%)	35 (50,0)	41 (52,6)	102 (52,3)	0,938	178 (51,9)
Влажный кашель, n (%) / Productive" cough., n (%)	23 (32,9)	14 (17,9)	31 (15,9)	<0,05	68 (19,8)
Заложенность в грудной клетке, n (%) / Chest tightness, n (%)	7 (10,0)	3 (3,8)	2 (1,0)	0,005	12 (3,5)
Одышка, n (%) / Dyspnea, n (%)	12 (17,1)	6 (7,7)	5 (2,6)	<0,001	23 (6,7)

Примечание: 1 — критерий χ^2 Пирсона. Note: 1 — the Pearson criterion χ^2 .

Как видно из таблицы 2, в 3 группе пациентов достоверно чаще встречались заложенность носа, ринорея, першение в горле, в то время, как влажный кашель, заложенность в грудной клетке, одышка, аносмия и агевзия, в той же группе встречались реже (p<0,05). Слабость и головная боль достоверно чаще встречались среди респондентов 2 группы (p<0,05).

Наличие у участников тяжести/ощущения сдавления в грудной клетке ассоциировано с пневмонией и повышало вероятность ее наличия в 17,8 раз (95% ДИ 1,5-298,3) (р<0,05) [1]. В связи с чем была проведена оценка тяжести течения заболевания, частота встречаемости пневмоний и госпитализаций среди исследуемых групп (Таблица 3).

Таблица 3. Тяжесть течения заболевания в зависимости от периода повышения заболеваемости (волны)Table 3. Severity of the course of the disease depending on the period of increased morbidity (waves)

Параметр / Parameters	1-я группа (<i>n</i>=70) / Group 1 (n=70)	2-я группа (<i>n</i>=78) / Group 2 (n=78)	3-я группа (<i>n</i>=195) / Group 3 (<i>n</i> =195)	p ¹	Общая выборка (<i>n</i> =343)/ Total sample (n=343)
Тяжесть течения заболевания, средняя, тяжелая и очень тяжелая, n (%) / Severity of the course of the disease, medium, severe and very severe, n (%)	11 (15,7)	11 (14,1)	4 (2,1)	<0,001	26 (7,6)
Пневмония, n (%) / Pneumonia, n (%)	24 (34,3)	17 (21,8)	6 (3,1)	<0,001	47 (13,7)
Госпитализация, n (%) / Hospital admission, n (%)	10 (14,3)	12 (15,4)	3 (1,5)	<0,001	25 (7,3)

Примечание: ¹ — критерий χ2 Пирсона Note: ¹ — the Pearson criterion χ2

Как видно из таблицы 3, тяжелое и очень тяжелое течение заболевания, количество пациентов с диагностированной пневмонией и случаев госпитализации достоверно реже встречалось среди пациентов 3 группы, а различия между 1-й и 2-й группой были недостоверными.

Таким образом, в эволюции клинического течения COVID-19 отмечена тенденция к повышению частоты неспецифических катаральных симпто-

мов и снижению частоты симптомов, свидетельствующих о возможном поражении легочной ткани и более тяжелом течении заболевания. Полученные данные согласуются с результатами других исследований по изучению клинического течения новой коронавирусной инфекции, вызванной омикроном, которые свидетельствовали о менее тяжелых проявлениях заболевания по сравнению с предыдущими вариантами вируса, что обусло-

вило более низкие показатели госпитализации, снижение потребности в проведении интенсивной терапии, а также низкий уровень смертности³ [4, 9, 11, 12, 16, 19].

Среди участников исследования, согласно данным амбулаторных карт, были зафиксированы наиболее длительно существующие в процессе заболевания COVID-19 клинические симптомы (таблица 4).

Как видно из таблицы 4, статистически значимые различия при оценке длительности существования симптомов во всех группах продемонстри-

ровали: слабость, заложенность носа, ринорея, кашель, головная боль (p<0,05).

При проведении многофакторного анализа было установлено, что возраст старше 75 лет, а также принадлежность к 1-й и 2-й группе достоверно повышали вероятность более тяжелого течения COVID-19 (р<0,05) (табл. 5). В то время как пол, наличие хотя бы одного хронического неинфекционного заболевания, статус курения, наличие вакцинации от COVID-19 и перенесенного ранее заболевания не являлись достоверными факторами, ассоциированными с развитием у участников тяжелого и очень тяжелого течения заболевания.

Таблица 4. Частота встречаемости наиболее длительно наблюдаемых симптомов (по мнению пациентов) среди переболевших лиц в зависимости от периода повышения заболеваемости (волны)

Table 4. The frequency of occurrence of the most long-term observed symptoms (according to the patients' opinion) among patients suffered from COVID-19, depending on the period of increased morbidity (waves)

			_		
Симптом / Symptoms	1-я группа (<i>n</i>=70) / Group 1 (n=70)	2-я группа (<i>n</i>=78) / Group 2 (n=78)	3-я группа (<i>n</i>=195) / Group 3 (<i>n</i> =195)	p ¹	Общая выборка (n=343) / Total sample (n=343)
Слабость, n (%) / Weakness, n (%)	37 (52,9)	60 (76,9)	134 (68,7)	<0,05	231 (67,3)
Заложенность носа, n(%) / Nasal congestion, n(%)	0	0	36 (18,5)	<0,001	36 (10,5)
Ринорея, n (%) / Rhinorrhea, n (%)	0	1 (1,3)	30 (15,4)	<0,001	31 (9,0)
Кашель, n (%) / Cough, n (%)	15 (21,4)	18 (23,1)	14 (7,2)	<0,001	47 (13,7)
Потливость, n (%) / Sweating, n (%)	4 (5,7)	3 (3,8)	13 (6,7)	0,669	20 (5,8)
Головная боль, n (%) / Headache, n (%)	0	11 (14,1)	5 (2,6)	<0,001	16 (4,7)
Повышение температуры тела / Increased temperature, n (%)	1 (1,4)	1 (1,3)	7 (3,6)	0,762	9 (2,6)

Примечание: 1 — критерий χ² Пирсона.

Note: 1 — the Pearson criterion χ^{2} .

Таблица 5. Зависимость тяжести течения COVID-19 от различных факторов, n=343

Table 5. Dependence of the severity of COVID-19 on various factors, n=343

Параметр / Parameters	Варианты ответов / Variants of answers	Тяжелое и очень тяжелое течение COVID-19 ¹ , OIII (95% ДИ) / Severe and very severe course of COVID-19 ¹ , OR (95% CI)	p
Группа участников /	1	7,19 (1,42–36,35)	0,017
Group of participants	2	5,95 (1,01–34,88)	0,048
Пол / Sex	Мужчины / Men	0,95 (0,28-3,15)	0,93
	45–59 лет / 45–59 years old	2,52 (0,53-11,99)	0,25
Возраст / Age	60—74 года / 60—74 years old /	2,20 (0,48-10,08)	0,31
	75 лет и старше / 75 years and older	6,49 (1,12-37,58)	0,037
Наличие хотя бы одного хронического неинфекционного заболевания / The presence of at least one chronic non-communicable disease	Д а / Yes	3,77 (0,72-19,79)	0,12

³ВОЗ: Ответоп распространяется, но количество тяжелых случаев в Южной Африке остается низким. 09.12.2021. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.afro.who.int/news/omicron-spreads-severe-cases-remain-low-south-africa. [WHO: Omicron is spreading, but the number of severe cases in South Africa remains low. 09.12.2021. [Electronic resource].— Access mode: Режим доступа: https://www.afro.who.int/news/omicron-spreads-severe-cases-remain-low-south-africa.]

BO3: Omicron распространяется, но количество тяжелых случаев в Южной Африке остается низким. 09.12.2021. [Электронный ресурс].— Режим доступа: https://www.afro.who.int/news/omicron-spreads-severe-cases-remain-low-south-africa. [WHO: Omicron is spreading, but the number of severe cases in South Africa remains low. 09.12.2021. [Electronic resource].— Access mode: Режим доступа: https://www.afro.who.int/news/omicron-spreads-severe-cases-remain-low-south-africa.]

Наличие вакцинации от Covid-19 / Vaccination against Covid-19	Да / Yes	0,40 (0,09-1,72)	0,22
Наличие перенесенного ранее COVID-19 / Previously transferred COVID-19	Д а / Yes	0	0,99
Статус курения / Smoking status	Курильщики и/или бывшие курильщики / Smokers and/or ex-smokers	0,49 (0,05-0,36)	0,52

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал;

поправка на параметры, перечисленные в таблице.

Note: OR - odds ratio, CI - confidence interval;

¹ — correction parameters listed in the table.

Важно отметить, что в исследуемой когорте не было лиц с летальным исходом и тех, которые нуждались в респираторной поддержке, поэтому оценить влияние вакцинации в полной мере не представлялось возможным.

Следует отметить, что при проведении многофакторного анализа с поправкой на те же параметры (Таблица 5), но при наличии хронических неинфекционных заболеваний только тяжелой степени, отмечено достоверное повышение вероятности тяжелого и очень тяжелого течения COVID-19 в 5,5 раз (95% ДИ: 1,5--20,1) (p<0,05). Данные о том, что на тяжесть течения заболевания могут влиять пожилой возраст, а также наличие хронических сопутствующих заболеваний, подтверждают и данные других исследований [6, 14, 18]. Важно отметить, что имеющиеся в настоящее время результаты исследований свидетельствуют о том, что при оценке риска развития тяжелого течения COVID-19 нужно учитывать не просто наличие сопутствующих хронических неинфекционных заболеваний, но также их тяжесть и эффективность проводимой терапии. Так, например, существуют данные о том, что именно неконтролируемая артериальная гипертензия повышает риск развития тяжелого течения COVID-19 [5].

Патогенез развития COVID-19 у лиц с наличием хронической сопутствующей патологии продолжает изучаться. Важно отметить, что в исследования редко включаются пациенты с легким и среднетяжелым течением [17], что затрудняет оценку риска развития тяжелого течения COVID-19 у амбулаторных пациентов.

Выволы

Клинические особенности течения COVID-19 претерпевают изменения в связи с естественной адаптивной мутацией вируса. Накопленные данные об этих особенностях должны учитываться при диагностике заболевания. В отсутствии таких данных ПЦР-диагностика с целью обнаружения COVID-19 должна проводиться всем пациентам с симптомами острого респираторного заболевания вне зависимости от тяжести течения.

В эволюции COVID-19 отмечена достоверная тенденция к снижению частоты тяжелого и очень тяжелого течения заболевания, количества пневмоний и случаев госпитализаций. Полученные результаты могут быть полезны в расчете объема необходимой стационарной и амбулаторной помощи.

Установлено, что на тяжесть течения COVID-19 влияет вариант SARS-CoV-2, старческий возраст и наличие хотя бы одного хронического неинфекционного заболевания тяжелой степени, вне зависимости

от пола, статуса курения, наличия вакцинации от COVID-19 и перенесенного ранее заболевания. Полученные результаты целесообразно учитывать при прогнозировании тяжелых исходов у амбулаторных пациентов, разработке тактики их наблюдения и ведения.

Список литературы / References

- 1. Особенности клинического течения у студентов, находившихся под наблюдением в обсерваторе, в первую и вторую волну подъема заболеваемости / О.Ю. Кузнецова, А.В. Любимова, К.В. Овакимян, О.И. Фролова, О.С. Замятина, С.О. Дуркин // Российский семейный врач.— 2021.— Т.25, №1.— Р. 27—33. [Features of the clinical course in students who were under observation at the observatory during the first and second waves of the rise in morbidity / O.Yu. Kuznetsova, A.V. Lubimova, K.V. Ovakimyan, O.I. Frolova, O.S. Zamyatina, S.O. Durkin // Rossijskij semejnyj vrach = Russian family doctor.— 2021.— V.25, №1.— Р. 27—33. (In Russian)]
- 2. Aleem A. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19) / A. Aleem, A.B.A. Samad, A.K. Slenker [Электронный ресурс].— Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/.
- 3. *Chan J.F.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan / Chan J.F. [et al.] // Emerg. Microb. Infect.— 2020.— V.28, №2.— P. 221–236.
- 4. *Davies M.-A*. Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in the omicron-driven fourth wave compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa / Davies M.-A. [et al.] [Электронный ресурс].— Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8764730/.
- 5. *Ejaz H*. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients / Ejaz H. [et al.] // J Infect Public Health.— 2020.-V.13, Nel2.-P. 1833-1839.
- 6. Galvao M.H.R. Fatores associados a maior risco de ocorrência de óbito por COVID-19: análise de sobrevivência com base em casos confirmados / M.H.R. Galvao, A.G. Rocalli [Электронный ресурс].— Режим доступа: https://www.scielo.br/j/rbepid/a/WrTTwBdqgBhYmpBH7RX4HNC/?lang=pt.
- 7. *Giovanetti M.* Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants / Giovanetti M. [et al.] // Biochem Biophys Res Commun.— 2021.— V.29, №538.— P. 88—91.
- 8. *Hemmer C.J.* COVID-19: Epidemiologie und Mutationen / C.J. Hemmer, M. Loebermann, E.C. Reisinger // Radiologe.— 2021.— V.61, №10.— P. 880–887.
- 9. *Houhamdi L.* Characteristics of the first 1119 SARS-CoV-2 omicron variant cases, in Marseille, France, November-December 2021 / Houhamdi L. [et al.] // J Med Virol.— 2022.— V.94, №5. P. 2290—2295.
- 10. *Hu J*. Increased immune escape of the new SARS-CoV-2 variant of concern omicron / Hu J. [et al.] // Cell Mol Immunol.— 2022.— V.19. P. 293—295.

- 11. Jassat W. Clinical severity of COVID-19 patients admitted to hospitals in Gauteng, South Africa during the omicron-dominant fourth wave / Jassat W. [et al.] [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(22)00114-0/fulltext.
- 12. *Kim M.-K*. Clinical characteristics of 40 patients infected with the SARS-CoV-2 omicron variant in Korea / Kim M.-K. [et al.] // J Korean Med Sci.— 2022.— V.37.— P. e31.
- 13. *Kirby T*. New variant of SARS-CoV-2 in UK causes surge of COVID-19 / T. Kirby // Lancet Respir Dis.— 2021.— V.9, $N \ge 2$.— P. $e \ge 0$ — $e \ge 1$.
- 14. $Li\ L.Q.$ COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis / Li L.Q. [et al.] // J Med Virol.— 2020.— V.92, No. P. 577—583.
- 15. *Li Q*. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia / Li Q. [et al.] // N Engl J Med.— 2020.— V.382, №13.— P. 1199—1207.
- 16. Maslo C. Characteristics and outcomes of hospitalized patients in South Africa during the COVID-19 omicron wave

- compared with previous waves / Maslo C. [et al.] // JAMA.—2022.—V.327.—P.583-584.
- 17. Nascimento I.J.B. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic: an overview of systematic reviews / Nascimento I.J.B. [et al.] // BMC Infactious Diseases [Электронный ресурс].— Режим доступа: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06214-4.
- 18. *Ruan Q*. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Ruan Q. [et al.] // Intensive Care Med.— 2020.— V.46, N5. P. 846–848.
- 19. Wolter N. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study / Wolter N. [et al.] // Lancet.—2022.—V.399.—P. 437—446.
- 20. *Wu F*. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / Wu F. [et al.] // Nature.— 2020. Vol. 10, No. 10.— P. 25—38.

Контакты: *Овакимян Карина Викторовна*, Россия, 194291, Санкт-Петербург, пр. Просвещения 45. E-mail: karina.ovakimyan@szgmu.ru, +79112473313.

Информация об авторах:

Ольга Юрьевна Кузнецова — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой семейной медицины. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2440-6959, SPIN-код: 7200-8861.

Kарина Викторовна Овакимян — кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5342-3918, SPIN-код: 5900-2849.

Ольга Юрьевна Панкратова — ординатор кафедры семейной медицины. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4963-3952, SPIN-код: 6353-6957.

Рузанна Владимировна Амбарцумян — студентка. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9813-9478.

Дранец Владимир Сергеевич — студент. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3039-5202.

Анна Вячеславовна Литвинова — студентка. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7437-1515.

Материал поступил в редакцию 30.08.2022

Кузнецова О.Ю., Овакимян К.В., Панкратова О.Ю., Амбарцумян Р.В., Дранец В.С., Литвинова А.В. Особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции у пациентов, получавших медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в различные периоды повышения заболеваемости // Профилактическая и клиническая медицина. — 2022. - N @ 3 (84). - C. 72-79. DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 72

DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_72.eng

UDC 614 446 2

©North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 2022

FEATURES OF COVID-19 CLINICAL COURSE IN PRIMARY CARE PATIENTS DURING VARIOUS PERIODS OF INCREASED MORBIDITY

O.Yu. Kuznetsova, K.V. Ovakimyan, O.Yu. Pankratova, R.V. Ambartsumyan, V.S. Dranets, A.V. Litvinova North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Russia, 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya street, 41

Introduction. Currently, there are a number of variants of SARS-CoV-2, five of which are with the increased transmissibility or virulence (according to WHO on December 11, 2021). Study on the detection of clinical manifestations of a new coronavirus infection in the outpatient departments may contribute to earlier disease detection, timely diagnosis and prescribing preventive measures and treatment.

The aim of the study was to assess the clinical manifestations of a new coronavirus infection in out-patients during various periods of a new coronavirus infection incidence from March 2020 to February 2022.

Materials and methods. The study was performed on the basis of the Family Medicine Center of the North-Western State Medical University. I.I. Mechnikov. The study was designed as a retrospective cohort study based on the analysis of out-patient records of Family Medicine Center within the compulsory health insurance. For all those who applied for outpatient care in the periods from March 19, 2020 to June 30, 2020 (Group 1), from October 1, 2021 to November 30, 2021 (Group 2) and from January 18, 2022 to February 28 .2022 (Group 3), epidemiological and clinical anamnestic data were recorded for: gender, age, vaccination or transferred COVID-19, concomitant diseases, complaints, physical data, data from laboratory and instrumental studies.

Results. The study included 343 patients: 39.9% men (n=137) and 60.1% women (n=206). The average age of patients in all studied groups was 47.4 ± 16.9 years. It was observed an increase in the frequency of the following symptoms: nasal congestion, rhinorrhea, sore throat in patients of Group 3, while wet cough, chest congestion, shortness of breath, anosmia and ageusia were less common in the same group (p<0,05). Weakness and headache were unexpectedly more common in the Group 2 (p<0.05). Severe and a very severe course of the diseases, the number of patients with diagnosed pneumonia was significantly less common for Group 3. The risk factors of a severe COVID-19 development were old age and at least one chronic non-communicable disease (p<0.05).

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, clinical course, symptoms, different periods of incidence.

Contacts: *Karina Ovakimyan*, Russia, 194291, Saint Petersburg, 45 Prosveshcheniya Ave. E-mail: karina.ovakimyan@szgmu.ru, +79112473313.

Information about the authors:

Olga Kuznetsova — MD, PhD, D.Sc., Professor. Head of the Department of Family Medicine. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2440-6959, SPIN- code: 7200-8861.

Karina Ovakimyan — MD, PhD. Associate Professor of the Department of Family Medicine. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5342-3918, SPIN code: 5900-2849.

Olga Pankratova — resident of the Department of Family Medicine. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4963-3952, SPIN-code: 6353-6957.

Ruzanna Ambartsumyan — student. ORCID:https://orcid.org/0000-0002-9813-9478.

Vladimir Dranets — student. ORCID:https://orcid.org/0000-0003-3039-5202.

Anna Litvinova — student. ORCID:https://orcid.org/ 0000-0001-7437-1515.

Accepted 30.08.2022

Kuznetsova O.Yu., Ovakimyan K.V., Pankratova O.Yu., Ambartsumyan R.V., Dranets V.S., Litvinova A.V. Features of COVID-19 clinical course in primary care patients during various periods of increased morbidity // Preventive and clinical medicine. — 2022. — No. 3 (84). — P. 72–79 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 72.eng

УДК: 613.855+616.988:578.828+615.015.6 DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 80 © ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022

СИНДРОМ СОЧЕТАНИЯ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ, НАСИЛИЯ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ/СПИДА (SAVA) И РЯД СВЯЗАННЫХ С НИМ ФАКТОРОВ У МУЖЧИН, ЗАНИМАЮЩИХСЯ СЕКСОМ С МУЖЧИНАМИ, В ТРЕХ ГОРОДАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.Н. Баринова¹, А.А. Лебедева ¹, Н.Н. Ладная ², Б.М. Тайц¹, Е.Е. Зайцева³, С.Л. Плавинский¹

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
²Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт э
пидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.
Россия, 111123, Москва, Космодамианская наб. д. 22, строение 1А
³Фонд «Открытый Институт здоровья населения». Россия, 117461, Москва, ул. Каховка, д. 25

Реферат

Введение. Теория синдемий актуальна для понимания пандемий, потому что она объясняет, как вред от концентрации болезни в определенных группах, так и из-за взаимодействия болезней или состояний друг с другом. Одной из первых описанных синдемий было сочетание злоупотребления психоактивными веществами, опыт виктимизации от применения насилия и инфицирование ВИЧ-инфекцией (SAVA).

Целью данного исследования было оценить распространенность синдемии SAVA и ее взаимосвязь с факторами риска ВИЧ-инфекции среди мужчин, занимающихся сексом с мужчинами.

Материалы и методы. Анализ основывается на данных биоповеденческого исследования, выполненного в 3 городах Российской Федерации и вовлекшего 753 мужчин, занимающихся сексом с мужчинами (выборка, формируемая респондентами). Исследование включало анкетирование и определение статуса по ВИЧ-инфекции.

Результаты. Распространенность синдемии SAVA в группах мужчин, занимающихся сексом с мужчинами, была умеренной. Полная синдемия встречалась у 3,7% [95% доверительный интервал (ДИ)=1,6...5,7%]. Неполная синдемия (без учета ВИЧ-инфекции) была выявлена у 13,5% [95% ДИ=9,2...17,8%]. Наличие признаков синдемии без учета ВИЧ-статуса повышало вероятность выявления ВИЧ-инфекции: распространенность у лиц без признаков SAVA составила 16,4% (95% ДИ=12,1...20,6%) против 27,1% (95% ДИ=14,5-39,7%) у лиц с признаками синдемии (отношение шансов (ОШ)=1,90, 95% ДИ=1,15-3,15, p=0,015). Те лица, которые сообщили о том, что к ним применялось физическое насилие, чаще оказывались ВИЧ-инфицированными. Пораженность ВИЧ-инфекцией составила 26,2% (95% ДИ=13,8-38,5%) против 15,9% (95% ДИ=13,0-19,0%) у тех, кто с насилием не сталкивался (ОШ=1,87, 95% ДИ=1,09-3,19, p=0,025). Мужчины, занимающиеся сексом с мужчинамис признаками SAVA чаще сталкивались со словесными оскорблениями и подвергались физическому насилию, а также сталкивались с отказами в приеме на работу и с ограничениями при получении медицинской помощи (для всех вопросов p< 0,001). Таким образом, уровень стигматизации мужчин, занимающихся сексом с мужчинами с SAVA, в данном исследовании был повышен.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, синдемия SAVA, межперсональное насилие, стигматизация.

Ввеление

Теория синдемий актуальна для понимания пандемий, потому что она объясняет, как вред от концентрации болезни в определенных группах, так и из-за взаимодействия болезней или состояний друг с другом, вызванных вредными социальными условиями, — центральные постулаты оригинальной теории М. Singer¹. В его первоначальной формулировке синдемические компоненты взаимодействуют друг с другом по трем правилам: две или более болезни группируются вместе во времени или пространстве; эти болезни взаимодействуют значимым образом, будь то социальные, психологические или биологические состояния; и вредные социальные условия стимулируют эти взаимодействия.

¹Singer M. A dose of drugs, a touch of violence, a case of AIDS: conceptualizing the SAVA syndemic // Free Inquiry in Creative Sociology. — 1996. — Vol. 24, No. 2. — P. 99—110.

Однако, междисциплинарные подходы к изучению синдемий не смогли достичь методологической ясности в отношении того, как болезни «взаимодействуют». В паре статей, в которых первый раз выступили против методологической непоследовательности в эмпирической литературе по синдемиям, Tsai и Burns [15] и Tsai и Venkataramani [16] продемонстрировали, что исследователи в этой литературе не достигли того, чего они намеревались достичь.

Эта критика перенесла теоретическую работу по синдемике из антропологии в социальную эпидемиологию и общественное здравоохранение. На сегодняшний день взаимодействие в разных областях подтолкнуло ученых к разработке новых исследовательских подходов для характеристики синдемий и их влияния на благополучие, превращения абстрактной теории в действенную и внедрения ее в конкретную практику.

Для того, чтобы точнее понимать влияние синдемий на пандемию ВИЧ/СПИД необходимо иметь данные по их распространенности и связи с другими факторами риска ВИЧ-инфекции.

Авторы данной работы ранее провели анализ взаимосвязи синдемии SAVA с факторами риска ВИЧинфекции и ИППП, а также риском наличия ВИЧинфекции при присутствии компонентов SAVA у потребителей инъекционных наркотиков в шести городах Российской Федерации [1, 3]. Целью данного исследования было оценить распространенность синдемии SAVA и ее взаимосвязь с факторами риска ВИЧинфекции в другой ключевой группе, а именно, у мужчин, занимающихся сексом с мужчинами (МСМ).

Материал и методы

Методология формирования выборки и особенности исследования детально описаны ранее [2, 4]. Были опрошены и обследованы 818 МСМ из 3 городов Российской Федерации (Екатеринбург, Санкт-Петербург, Москва), причем участники привлекались в исследование с помощью метода выборки, формируемой респондентами (ВФР), что позволяет получить большую репрезентативность данных, близкую к случайной выборке, но в отсутствие основы выборки².

Для анализа данных, полученных методом ВФР, был использован подход, предложенный Selvaraj и соавт. [5]. Весовой коэффициент умножался на отношение количества респондентов к сумме весовых коэффициентов так, чтобы окончательная сумма

весовых коэффициентов была бы равна количеству респондентов³. Этот весовой коэффициент соответствует оценкам RDS-II. Популяционные оценки рассчитывались при помощи процедур, предназначенных для анализа сложных выборочных планов (PROCSURVEYFREQ, SURVEYMEANS, SURVEYLOGISTIC) системы SAS. Город проведения исследования использовался в качестве стратификационной переменной. Для оценки наличия связи между переменными в таблицах использовался тест χ^2 Pao-Скотта второго порядка.

Статистический анализ выполнялся с помощью программы SAS On Demand for Academics (SAS Institutes Inc., Cary, NC, USA).

Результаты и их обсуждение

Социальные детерминанты здоровья часто составляют основную тему для исследований синдемий. Это согласуется с фундаментальной идеей синдемических состояний, которые имеют общие социальные факторы и био-социальные взаимодействия⁴. Однако в исследованиях социальных факторов, которые повлияли на состояние здоровья, развитие болезни и последующие результаты в исследуемых популяциях, наблюдались определенные закономерности. В литературе по синдемиям часто изучались сексуальные и гендерные меньшинства, такие как мужчины, практикующие секс с мужчинами, бисексуалы и трансгендеры.

Данные по распространенности полной синдемии SAVA среди МСМ приведены в таблице 1.

Таблица 1. Распространенность полного синдрома SAVA среди MCM

Table 1. Prevalence of full SAVA syndemics among MSM

Город / City	n/N; Процент с полным SAVA [95% ДИ] / n/N; Percent with full SAVA [95%СІ]
Екатеринбург / Ekaterinburg	9/337; 2,8% [1,14,5%]
Mocква / Moscow	3/139; 1,8% [0,04,5%]
Ст. Петербург / St.Petersburg	12/277; 5,6% [0,311,0%]
Bcero / Total	24/753; 3,7% [1,65,7%]

Как видно в приведенной таблице, распространенность была относительно невысокой, составляя от 1,8% в Москве до 5,6% в Ст.Петербурге. При этом доверительные интервалы были широкими и перекрывались во всех трех городах. По этой причине можно было считать, что суммарный показатель — 3,7% (95% ДИ=1,6-5,7%) хорошо отражает распространенность SAVA во всех городах.

Распространенность неполного синдрома SAVA — наличия признаков злоупотребления психоактивными веществами, подверженности насилию, но без обязательного наличия ВИЧ-инфекции — представлена в таблице 2.

Хотя доверительные интервалы также были широки, неполная синдемия SAVA чаще всего встреча-

лась в Москве (20,1%), а реже всего была отмечена в Екатеринбурге (11,4%). Суммарное значение — 13,5% (95% ДИ=9,2—17,8%) было более, чем в три раза выше, чем распространенность полной синдемии.

Наличие признаков синдемии без учета ВИЧстатуса повышало вероятность выявления ВИЧинфекции: распространенность у лиц без признаков SAVA составила 16,4% (95% ДИ=12,1...20,6%) против 27,1% (95% ДИ=14,5-39,7%) у лиц с признаками SAVA (ОШ=1,90,95% ДИ=1,15-3,15, p=0,015).

При этом с наличием ВИЧ-инфекции было связано употребление инъекционных наркоти-

²Heckathorn D. D. Respondent-driven sampling: a new approach to the study of hidden populations // Social problems. — 1997. — Vol. 44, No. 2. — P. 174—199.

³Use of respondent driven sampling (RDS) generates a very diverse sample of men who have sex with men (MSM) in Buenos Aires, Argentina / A. Carballo-Dieguez, I. Balan, R. Marone et al. // PLoS ONE. — 2011. — Vol. 6, No. 11. — P. e27447.
⁴Singer M. AIDS and the health crisis of the U.S. urban poor; the perspective of critical medical anthropology // SocSci Med. — 1994. — Oct. — Vol. 39, No. 7. — P. 931—948.

ков. Среди тех, кто употреблял наркотики пораженность ВИЧ-инфекцией составила 42,4% (95% ДИ=20,2-64,7), а среди тех, кто не употреблял пораженность составила 16,8% (95% ДИ=13,5-20,0%), шансы наличия ВИЧ-инфекции были больше в 3,65 раз (95% ДИ=1,70-7,87, p=0,002), хотя общее число таких опрошенных было небольшим (25 че-

ловек). Среди тех, кто указал на употребление неинъекционных наркотиков, степень пораженности была близкой к таковой у тех, кто не употреблял их. Пораженность ВИЧ-инфекцией составила 18,2%(95% ДИ=13,1-23,4) среди тех, кто употреблял и 16,3% (95% ДИ=11,4-21,2) среди неупотреблявших (p=0,557).

Таблица 2. Распространенность неполного синдрома SAVA среди MCM

Table 2. Prevalence of incomplete SAVA among MSM

Город / City	n/N; Процент с полным SAVA [95% ДИ] / n/N; Percent with incomplete SAVA [95%CI]
Екатеринбург / Ekaterinburg	59/337; 11,4% [10,012,9%]
Mocква / Moscow	20/139; 20,1% [3,318,2%]
Ст. Петербург / St. Petersburg	51/277; 17,3% [2,632,1%]
Bcero / Total	130/753; 13,5% [9.217.8%]

Интересно, что пораженность ВИЧ-инфекцией была ниже среди тех, кто употреблял алкоголь в ударных количествах (13,6%, 95% ДИ=10,5–16,7%), чем среди тех, кто не употреблял (25,5%, 95% ДИ=15,0-35,9%), оценка с помощью логистической регрессии показала, что шансы почти в два раза ниже (ОШ=0,46, 95% ДИ=0,25-0,86, p=0,018). Это, возможно, было связано с тем, что заразившиеся ВИЧ-инфекцией лица меняли свое поведение и отказывались от употребления алкоголя в больших количествах.

Те лица, которые сообщили о том, что к ним применялось физическое насилие, чаше оказывались ВИЧ-инфицированными. Пораженность ВИЧ-инфекцией составила 26,2% (95% ДИ=13,8-38,5%) против 15,9% (95% ДИ=13,0-19,0%) у тех, кто с насилием не сталкивался (ОШ=1,87,95% ДИ=1,09-3,19, р=0,025). Также выше была пораженность и у тех, кто сталкивался с сексуальным насилием (пораженность 23,9%,95% ДИ=8,4-39,5%) в сравнении с теми, кто с сексуальным насилием не сталкивался (17,0%,95% ДИ=12,8-21,2%), правда до уровня достоверности различия не доходили (p=0,383).

Распространенность ВИЧ-инфекции среди лиц с 3 компонентами SAVA составила 6,78% (95% ДИ= 2,4%... 11,1%), с 2 компонентами SAVA — 18,9% (95% ДИ=11,8%... 26,0%), с одним компонентом SAVA—20,6% (95% ДИ=16,8%... 24,3%). Распространенность ВИЧ среди лиц без компонентов SAVA составила 15,4% (95% ДИ=8,31%... 22,4%).

Распространенность полного синдрома SAVA (с наличием хотя бы одного компонента SAVA и наличием ВИЧ-инфекции) зависела от самоидентификации респондентов как гомосексуалистов или бисексуалов: распространенность полной SAVA составляла 16,9% (95% ДИ=13,1—20,7%) среди мужчин—гомосексуалистов и только 6,63% (95% ДИ=1,1—12,2%) среди бисексуалов (р<0,05). Анализ с использованием логистической регрессии показал, что возраст, низкий уровень образования и гомосексуальная самоидентификация были ассоциированы с повышенной вероятностью наличия ВИЧ-инфекции.

Признаки SAVA были связаны со стигмой и дискриминацией у МСМ. Связь полной синдемии с признаками стигмы и дискриминации приведена в таблице 3.

Таблица 3. Стигма и дискриминация MCM в зависимости отналичия полной синдемии SAVATable 3. Stigma and discrimination of MSM depending on presence of full SAVA

Показатель /	Наличие полной SAVA / Presence of full SAVA			
Indicator	Да / Yes	Hет / No	p	
Обращались несправедливо или отказывали в медицинской помощи, потому что полагали, что занимаются сексом с мужчинами / Treated unfairly or denied medical care because they thought respondents were having sex with men	12,3% (95% ДИ=0,0-31,3%)	2,2% (95% ДИ=0,0-4,4%)	0,012	
При обращении за медицинской помощью, чувствуют, что нужно скрывать занятие сексом с мужчинами / Feeling the need to hide having sex with men when seeking medical aid	34,7% (95% ДИ=0,0-78,1%)	45,1% (95% ДИ=36,1-54,0%)	0,06	
Арестовывали, потому что занимались сексом с другими мужчинами / Arrested because they had sex with other men	0% н/п/ NA	0,87% (95% ДИ=0,15-1,59%)	_	
Отказывали в приеме на работу, потому что занимаются сексом с другими мужчинами / Refused to give a job because they had sex with other men	14,4% (95% ДИ=0,0-33,9%)	3,9% (95% ДИ=0,5-7,2%)	0,021	
Сталкивались со словесными оскорблениями потому, что занимаются сексом с другими мужчинами / Experienced verbal abuse because they had sex with other men	100%	49,9% (95% ДИ=40,0- 59,9%)	_	

Подвергались физическому насилию потому, что занимаются сексом с другими	96.3% (95%	10,9% (95%	
мужчинами /		ДИ=7,0—14,8%)	<0,001
Been physically abused because they had sex with other men	7 3-,,-,		

Примечание. Прочерк — невозможно оценить достоверность отличий. н/п — не применимо.

Note. Dash — impossibly to calculate statistically significant difference. NA — not applicable.

Как видно в приведенной таблице, лица с признаками синдемии чаще отвечали положительно на вопросы о связанной с занятием сексом с другими мужчинами стигме и признаках дискриминации. Единственным — неожиданным исключением оказалось то, что больший процент ответил утвердительно о необходимости скрывать свой статус МСМ среди лиц без полного набора признаков синдемии. Однако значимо больше МСМ с признаками синдемии ответили положительно на вопрос о том, что с

ними обращались несправедливо или отказывали в оказании медицинской помощи, а также отказывали в приеме на работу. Вместе с тем, поскольку, как упоминалось выше, число лиц с полной синдемией было относительно небольшим, в ряде случаев оценить степень достоверности различий было невозможно.

Лиц с неполной синдемией SAVA было больше и поэтому достоверности различий были оценены для всех показателей стигмы и дискриминации. Результаты этого анализа приведены в таблице 4.

Таблица 4. Стигма и дискриминация MCM в зависимости от наличия неполной синдемии SAVA

Table 4. Stigma and discrimination of MSM depending on presence of incomplete SAVA

Показатель /	Наличие неполной SAVA / Presence of incomplete SAVA		
Indicator	Да / Yes		Да / Yes
Обращались несправедливо или отказывали в медицинской помощи, потому что полагали, что занимаются сексом с мужчинами / Treated unfairly or denied medical care because they thought respondents were having sex with men	11,5% (95% ДИ= 0,0-24,1%)	1,2% (95% ДИ=0,01-2,4%)	<0,001
При обращении за медицинской помощью, чувствуют, что нужно скрывать занятие сексом с мужчинами / Feeling the need to hide having sex with men when seeking medical attention	51,9% (95% ДИ= 35,8-68,0%)	43,5% (95% ДИ=34,1-53,0%)	0,17
Арестовывали, потому что занимались сексом с другими мужчинами / Arrested because they had sex with other men	1,13% (95% ДИ= 0,15-2,1%)	0,80% (95% ДИ=0,03-1,6%)	0,545
Отказывали в приеме на работу, потому что занимаются сексом с другими мужчинами / Refused to give a job because they had sex with other men	19,8% (95% ДИ= 0,65-38,9%)	1,89% (95% ДИ=0,26-3,53%)	<0,001
Сталкивались со словесными оскорблениями потому, что занимаются сексом с другими мужчинами / Experienced verbal abuse because they had sex with other men	89,3% (95% ДИ= 81,4-97,2%)	45,9% (95% ДИ=35,9-55,9%)	<0,001
Подвергались физическому насилию потому, что занимаются сексом с другими мужчинами / Been physically abused because they had sex with other men	87,2% (95% ДИ= 80,6-93,7%)	2,63% (95% ДИ=1,27-4,0%)	<0,001

Как видно из приведенных в таблице данных, по большинству вопросов, связанных со стигмой и дискриминацией между лицами с признаками SAVA и без них существовали выраженные различия. Единственные два вопроса по которым различий между группами не было — это были вопросы о том, чувствует ли респондент, что ему надо скрывать, что он занимается сексом с другими мужчинами при обращении за медицинской помощью (несмотря на различия в негативном опыте при обращении за медицинской помощью), а также ответ на вопрос об арестах за занятия сексом с другими мужчинами, в этом случае общее число ответивших положительно на данный вопрос было небольшим. В остальном МСМ с признаками SAVA чаще сталкивались со словесными оскорблениями и подвергались физическому насилию, а также сталкивались с отказами в приеме на работу (для всех вопросов р< 0,001). Таким образом уровень стигматизации лиц с SAVA в данном исследовании был повышен.

Dyer и соавторы провели когортное исследование среди 301 мужчины, практикующего секс с мужчинами, для оценки синдемических отношений5. Они нашли, что симптомы депрессии были связаны с сексуальной компульсивностью (отношение шансов (ОШ: 1,88, 95% ДИ = 1,1...3,3) и стрессом (ОШ: 2,67,95% ДИ = 1,5...4,7); сексуальная компульсивность была связана со стрессом (ОК: 2,04, 95% ДИ = 1,2...3,5); злоупотребление психоактивными веществами было связано с насилием со стороны интимного партнера (НИП) (OR: 2,57, 95% ДИ = 1,4...4,8); стресс был связан с симптомами депрессии (OR: 2,67,95% CI = 1,5...4,7), сексуальной компульсивностью (OR: 2,04, 95% CI = 1,2...3,5) и НИП (OR: 2,84, 95% СІ = 1,6... 4,9) . Кроме того, мужчины, которые сообщили о трех или более синдемических компонентах, были вовлечены в сексуальное поведение с

⁵Application of syndemic theory to black men who have sex with men in the Multicenter AIDS Cohort Study / T. P. Dyer, S. Shoptaw, T. E. Guadamuz et al. // J Urban Health. — 2012. — Aug. — Vol. 89, no. 4. — P. 697–708.

более высоким риском по сравнению с мужчинами, у которых было два или менее компонент (ОШ: 3,46, 95% ДИ = 1,4-8,3).

Меуег и соавторы выявили 45 статей, в которых акцент делался на синдемию SAVA и связанной с ней состояниях, таких как рискованное поведение, связанное с ВИЧ, психическое здоровье, использование медицинских услуг и приверженность к лечению, а также двунаправленная связь между насилием и ВИЧ / СПИДом⁶. Этот обзор выявил сложные взаимосвязи и связанные с ними результаты неправильного принятия решений и рискованного поведения в контексте синдемии SAVA.

Parsons и соавторы обследовали 1033 ВИЧотрицательных гомосексуалистов и бисексуалов, проживающих в США, и обнаружили, что более 62% мужчин сообщили, что у них есть хотя бы одно синдемичное заболевание [14]. Кроме того, рискованное поведение, связанное с ВИЧ, было связано с многократным употреблением наркотиков, сексуальной компульсивностью, проживанием в одиночестве и принадлежностью к латиноамериканцам. Более того, риск был самым высоким среди участников с тремя или более синдемическими компонентами. Другое исследование, проведенное в Мексике Pitpitan и соавторами [9], показало, что MCM с большим количеством синдемических состояний демонстрирует повышенную распространенность рискованного сексуального поведения.

В исследовании, проведенном Herrick и соавт.. были задействованы 1551 МСМ и было обнаружено, что различные предикторы жизненного цикла. такие как интернализованная гомофобия и виктимизация, были в значительной степени, связаны с синдемией, а также психосоциальными состояниями здоровья, включая стресс, депрессивную симптоматику, злоупотребление психоактивными веществами, компульсивное сексуальное поведение и насилие со стороны интимного партнера [6]. Более того, авторы использовали вложенный отрицательный биномиальный анализ и обнаружили, что общий жизненный цикл достоверно объясняет вариабельность синдемических исходов ($\chi^2 = 247,94$; p<0,001; df = 22). В другом исследовании Ferlatte и соавт. изучались данные опроса 8382 канадских гомосексуалистов и бисексуалов, и было обнаружено, что суицидальные мысли и попытки были связаны с индивидуальной маргинализацией и проблемами психосоциального здоровья, такими как психические расстройства, употребление психоактивных веществ, ИППП и риском заражения ВИЧ [13]. Кроме того, люди с тремя или более психосоциальными проблемами имели более высокие шансы на возникновение суицидальных мыслей [6,90 (5,47...8,70) раз] и попыток самоубийства [16,29 (9,82...27,02)] по сравнению с участниками, у которых таких проблем не было. Эти отношения показывают сложный характер синдемических отношений между людьми, живущими в условиях психосоциальных стрессоров, влияющих на их здоровье и благополучие.

С точки зрения организации здравоохранения синдемии могут создавать уникальные проблемы для подверженных им людей, требующие индивидуального подхода, который может одновременно решать несколько проблем со здоровьем. Последние технологические достижения облегчили цифровизацию медицинских услуг с акцентом на персонализированное здоровье [7, 8, 11].

Исследования синдемий выявляют глобальные диспропорции в отношении здоровья, подчеркивая роль контекстно-зависимых сил и детерминант здоровья [10, 12]. Следовательно, местные и глобальные системы здравоохранения следует рассматривать с точки зрения синдемии, что может позволить укрепить систему здравоохранения, что приведет к лучшему пониманию сопутствующих синдромов, будущих проблем со здоровьем населения и способов реагирования на них систематическим образом.

Среди многих современных теорий «теория синдемий» предлагает критические взгляды на взаимосвязь между заболеваниями и биопсихосоциальными факторами, которые не только объясняют высокое бремя болезней среди населения, но и поддерживают ряд неблагоприятных последствий для здоровья и общества.

Заключение

Распространенность синдемии SAVA в группе МСМ была умеренной ввиду относительно невысокой (в сравнении с ПИН) пораженности этих групп ВИЧ-инфекцией. Полная синдемия встречалась у 3,7% [95% ДИ=1,6...5,7%] МСМ. Неполная синдемия (без учета ВИЧ-инфекции) была выявлена у 13,5% [95% ДИ=9.2 17.8%] МСМ.

У МСМ наличие признаков синдемии без учета ВИЧ-статуса повышало вероятность выявления ВИЧ-инфекции: распространенность у лиц без признаков SAVA составила 16,4% (95% ДИ=12,1...20,6%) против 27,1% (95% ДИ=14,5-39,7%) у лиц с признаками SAVA (ОШ=1,90,95% ДИ=1,15-3,15, p=0,015). Те лица, которые сообщили о том, что к ним применялось физическое насилие, чаще оказывались ВИЧ-инфицированными. Пораженность ВИЧ-инфекцией составила 26,2% (95% ДИ=13,8-38,5%) против 15,9% (95% ДИ=13,0-19,0%) у тех, кто с насилием не сталкивался (ОШ=1,87,95% ДИ=1,09-3,19, p=0,025).

МСМ с признаками SAVA чаще сталкивались со словесными оскорблениями и подвергались физическому насилию, а также сталкивались с отказами в приеме на работу и с ограничениями при получении медицинской помощи (для всех вопросов p<0,001). Таким образом, уровень стигматизации МСМ с SAVA в данном исследовании был повышен.

Вклад авторов в подготовку статьи

Вклад в концепцию и план исследования — А.Н. Баринова, Н.Н. Ладная, С. Л. Плавинский;

Вклад в сбор данных — Е.Е. Зайцева, Н.Н. Ладная;

Вклад в анализ данных и выводы — А.А. Лебедева, А.Н. Баринова, Б.М. Тайц, С.Л. Плавинский;

Вклад в подготовку рукописи — А.А. Лебедева, А.Н. Баринова, Б.М. Тайц.

 $^{^6}$ Meyer J. P., Springer S. A., Altice F. L. Substance abuse, violence, and HIV in women: a literature review of the syndemic // J Womens Health (Larchmt). — 2011. — Jul. — Vol. 20, no. 7. — P. 991–1006.

Список литературы / References

- 1. Взаимосвязь синдрома злоупотребления психоактивными веществами, насилия и ВИЧ-инфекции/ СПИДа (SAVA) с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП) и ВИЧ-инфекцией у потребителей инъекционных наркотиков в шести городах Российской Федерации / А.Н. Баринова, А.А. Лебедева, Н.Н. Ладная, Е.Е. Зайцева, Б.М. Тайц, С.Л. Плавинский // Медицина. 2021. Т. 9, № 2. С. 48—62. [Association of syndrome of substance buse, violence and HIV-infection/AIDS (SAVA) with sexually transmitted infections (STI) and HIV-infection in injecting druguser sin six cities in Russian Federation / A.N.Barinova, A.A. Lebedeva, N.N. Ladnaya, E.E. Zaytseva, B.M. Tayts, S.L. Plavinskij / Medicina=Medicine. -2021; 9(2): 48-62 (in Russian)]
- 2. Пораженность ВИЧ-инфекцией среди уязвимых групп населения в России результаты интегрированного биоповеденческого исследования в 2017 г. / С.Л. Плавинский, Н.Н. Ладная, Е.Е. Зайцева, А.Н. Баринова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018. № 6. С. 10—18. [Prevalence of HIV infection among vulnerable groups in Russia results of the integrated bio-behavioral study in 2017 / S.L. Plavinskij, N.N. Ladnaya, E.E. Zaytseva, A.N. Barinova // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii =Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2018; (6): 10-18 (inRussian)]
- 3. Синдром сочетания злоупотребления психоактивными веществами, насилия и ВИЧ-инфекции/СПИДа (SAVA) и факторы риска ВИЧ-инфекции у потребителей инъекционных наркотиков в шести городах Российской Федерации / А.Н. Баринова, А.А. Лебедева, Н.Н. Ладная, Е.Е. Зайцева, Б.М. Тайц, С.Л. Плавинский // Профилактическая и клиническая медицина. 2021. —№ 2. С. 22—30. [Syndrome of substance abuse, violence and HIV-infection/AIDS (SAVA) and HIV-infection risk factors among in jecting drugu ser sin six cities in Russian Federation / A.N. Barinova, A.A. Lebedeva, N.N. Ladnaya, E.E. Zaytseva, B.M. Tayts, S.L. Plavinskij // Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina=Preventive and Clinical Medicine. 2021; 79(2): 22-30 (inRussian)]
- 4. Эпидемиологический надзор II поколения за ВИЧ-инфекцией. Распространенность ВИЧ-инфекции и рискованного поведения среди уязвимых групп населения в 7 регионах Российской Федерации, результаты биоповеденческого исследования, 2017 / С.Л. Плавинский, Н.Н. Ладная, А.Н. Баринова, Е.Е. Зайцева // ОИЗ.—2018.—138C.[.Second generation surveillance for HIV infection. Prevalence of HIV infection and risky behavior among vulnerable groups in 7 regions of Russian Federation, results of bio-behavioral study, 2017/ S.L. Plavinskij, N.N. Ladnaya, A.N. Barinova, E.E. Zaytseva // OIZ=OHI, 2018, 138 P. (in Russian)]

- 5. A single weighting approach to analyze respondent-driven sampling data / V. Selvaraj, K. Boopathi, R. Paranjape, S. Mehendale // Indian J. Med. Res. 2016. Sep. Vol. 144, no. 3. P. 447—459.
- 6. *Adversity* and syndemic production among men participating in the multicenter AIDS cohort study: a life-course approach / A. L. Herrick, S. H. Lim, M. W. Plankey, J. S. Chmiel, T. E. Guadamuz, U. Kao, S. Shoptaw, A. Carrico, D. Ostrow, R. Stall // *Am J Public Health*. 2013. Jan. Vol. 103, no. 1. P. 79—85.
- 7. Bierman A. S., Tinetti M. E. Precision medicine to precision care: managing multimorbidity // Lancet. -2016. -12. Vol. 388, no. 10061. P. 2721-2723.
- 8. *Integrated* Care Programs for People with Multimorbidity in European Countries: eHealth Adoption in Health Systems / M. G. Melchiorre, R. Papa, S. Quattrini, G. Lamura, F. Barbabella // *Biomed Res Int.* 2020. Vol. 2020. P. 9025326.
- 9. "Outness" as a Moderator of the Association Between Syndemic Conditions and HIV Risk-Taking Behavior Among Men Who Have Sex with Men in Tijuana, Mexico / E. V. Pitpitan, L. R. Smith, D. Goodman-Meza, K. Torres, S. J. Semple, S. A. Strathdee, T. L. Patterson // AIDS Behav. 2016. Feb. Vol. 20, no. 2. P. 431–438.
- 10. *Perlman D. C.*, Jordan A. E. The Syndemic of Opioid Misuse, Overdose, HCV, and HIV: Structural-Level Causes and Interventions // *Curr HIV/AIDS Rep.* 2018. 04. Vol. 15, no. 2. P. 96–112.
- 11. *Psychoanalysis* in the era of precision psychiatry / M. M. Hossain, A. Sultana, A. F. Shaik, Q. Fan, F. Faizah // *Asian J Psychiatr.* 2020. Jan. Vol. 47. P. 101840.
- 12. *Singer M., Bulled N., Ostrach B.* Whither syndemics?: Trends in syndemics research, a review 2015-2019 // *Glob Public Health.* 2020. Jul. Vol. 15, No. 7. P. 943—955.
- 13. *Suicide* related ideation and behavior among Canadian gay and bisexual men: a syndemic analysis / O. Ferlatte, J. Dulai, T. S. Hottes, T. Trussler, R. Marchand // *BMC Public Health*. 2015. Jul. Vol. 15. P. 597.
- 14. *Syndemic* conditions and HIV transmission risk behavior among HIV-negative gay and bisexual men in a U.S. national sample / J. T. Parsons, B. M. Millar, R. L. Moody, T. J. Starks, H. J. Rendina, C. Grov // *Health Psychol.* 2017. 07. Vol. 36, no. 7. P. 695—703.
- 15. *Tsai A.C.*, *Burns B.F.* Syndemics of psychosocial problems and HIV risk: A systematic review of empirical tests of the disease interaction concept // *SocSci Med.* 2015. Aug. Vol. 139. P. 26–35.
- 16. *Tsai A.C., Venkataramani A.S.* Syndemics and Health Disparities: A Methodological Note // *AIDS Behav.* 2016. Feb. Vol. 20, No. 2. P. 423—430.

Контакты: *Плавинский Святослав Леонидович*, Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная, 41. E-mail: s.plavinskij@szgmu.ru, +7921-9630521.

Информация об авторах:

Eapuho Ba Анна Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и управления здравоохранением. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8180-9340, SPIN-код: 2010-4354.

Лебедева Анна Александровна—аспирант кафедры общественного здоровья и управления здравоохранением. OR-CID: http://orcid.org/0000-0001-6642-4269, SPIN-код: 6377-3280.

Ладная Наталья Николаевна— кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2994-151X, SPIN-код: 2830-3299.

Тайц Борис Михайлович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общественного здоровья и управления здравоохранением. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4609-129X, SPIN-код: 1579-4967.

Зайцева Елена Евгеньевна — программный директор, Фонд «Открытый Институт здоровья населения».

Плавинский Святослав Леонидович — доктор медицинских наук, профессор кафедры педагогики, философии и права. ORCID:http://orcid.org/0000-0001-9159-6177, SPIN-код: 5660-4661.

Материал поступил в редакцию 08.08.2022

Баринова А.Н., Лебедева А.А., Ладная Н.Н., Тайц Б.М., Зайцева Е.Е., Плавинский С.Л. Синдром сочетания злоупотребления психоактивными веществами, насилия и ВИЧ-инфекции/СПИДА (SAVA) и ряд связанных с ним факторов у мужчин, занимающихся сексом с мужчинами, в трех городах Российской Федерации // Профилактическая и клиническая медицина. — 2022. — N 3 (84). — C. 80–87. DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_80 UDC: 613.855+616.988:578.828+615.015.6 DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 80.eng ©North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 2022

SYNDROME OF SUBSTANCE ABUSE, VIOLENCE AND HIV-INFECTION/AIDS (SAVA) AND SOME RELATED FACTORS AMONG MEN HAVING SEX WITH MEN IN THREE CITIES IN RUSSIAN FEDERATION

A.N. Barinova¹, A.A. Lebedeva¹, N.N. Ladnaya², B.M. Tayts¹, E.E. Zaytseva³, S.L. Plavinskij¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Russia, 191015, Saint Petersburg, Kirochnayastreet, 41

²Central Research Institute for Epidemiology. Russia, 111123, Moscow, Kosmodamianskaya embankment, 22, building 1A ³Open Health Institute Foundation. Russia, 117 461, Moscow, Kachovka street, 25

Abstract

Introduction. Social determinants of health are often a major topic for syndemic research. This is consistent with the fundamental idea of syndemic conditions that share common social factors and bio-social interactions. One of the earliest syndemies was the reported abuse of psychoactive substances in the United States, the experience of victimization from interpersonal violence and HIV infection (SAVA).

The aim of the study was to assess the prevalence of SAVA syndrome and its relationship with risk factors for HIV infection in men who have sex with men (MSM).

Materials and methods. The analysis is based on data from a biobehavioral study carried out in 3 cities of the Russian Federation involving 753 MSM

Results. The prevalence of SAVA syndemics in the group of MSM was relatively low because of decreased (in comparison with IDUs) prevalence of HIV infection. Full syndemics occurred in 3.7% [95% CI = $1.6 \dots 5.7\%$] MSM. Incomplete syndemics (excluding HIV infection from definition) was detected in 13.5% [95% CI = $9.2 \dots 17, 8\%$] of MSM.

Key words: HIV infection, SAVA syndemics, interpersonal.

Contacts: Plavinskij Sviatoslav, Russia, 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.E-mail:s.plavinskij@szgmu.ru,+7-921-963-0521.

Information about authors:

Anna Barinova — MD, PhD, D.Sc., professor of the Department of public health and health administration. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8180-9340, SPIN-code: 2010-4354.

Anna Lebedeva — postgraduate student of the Department of public health and health administration. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6642-4269, SPIN-code: 6377-3280.

Natalia Ladnaya — PhD (Biology) — senior resear cher Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human. ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2994-151X, SPIN-code: 2830-3299.

Boris Tayts — MD, PhD, D.Sc., Head of the Department of public health and health administration. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4609-129X, SPIN-code: 1579-4967.

Elena Zaytseva — program director Open Health Institute foundation.

 $\label{eq:spinor} \textit{Sviatoslav Plavinskij} - \text{MD}, \text{PhD}, \text{D.Sc.}, \text{ professor of the Department of Teaching}, \text{Philosophy and Law. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9159-6177}, \text{SPIN-code: } 5660-4661.$

Accepted 08.08.2022

Barinova A.N., Lebedeva A.A., Ladnaya N.N., Tayts B.M., Zaytseva E.E., Plavinskij S.L. Syndrome of substance abuse, violence and HIV-infection/AIDS (SAVA) and some related factors among men having sex with men in three cities in Russian Federation // Preventive and clinical medicine. — 2022. — No. (84). — P. 80–87 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 80.eng

УДК: 616-005.6: 618.3-06:618.36-007.4 DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 88 © ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022

МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ СВЕРТЫВАНИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ТЕСТА ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА НА ФОНЕ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

В.С. Власов¹, А.О. Годзоева¹, О.А. Кудряшова², О.В. Козина³, И.Е. Зазерская¹, Т.В. Вавилова¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

²Общество с ограниченной ответственностью «ГЕМОСТАТИКА». Россия, 121165, Москва, ул. Студенческая, д. 26–22

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Камчатский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Россия, 683003, Петропавловск-Камчатский, ул. Ленинградская, д. 112, корп. 2

Реферат

Введение. Преждевременная отслойка и предлежание плаценты лидируют в структуре материнской смертности от кровотечений, однако сведения о состоянии системы гемостаза у данных пациенток практически отсутствуют. Другое грозное осложнение беременности — преэклампсия, характеризуется повышением риска венозных тромбоэмболических осложнений и не является самостоятельным показанием к тромбопрофилактике.

Цель. Определить значимость измерения концентрации фибрин-мономера и показателей теста генерации тромбина у беременных с преэклампсией, предлежанием и аномальной инвазией плаценты.

Материалы и методы. В исследование включены 204 женщины: группа I — 86 беременных с преэклампсией; группа II — 11 беременных с предлежанием и аномальной инвазией плаценты (результаты по двум точкам: группа IIа — на 36—37 неделе гестации и группа IIb —в течение 24 часов после кесарева сечения); группа III — контрольная, 107 женщин с неосложненной беременностью в I (n=95) и II-III триместрах (n=12) гестации. Выполнены измерения рутинных клоттинговых тестов, фибрин-мономера, D-димера и теста генерации тромбина.

Результаты. Установлено повышение фибрин-мономера и D-димера в группах I, IIа и IIb по сравнению с группой III. Показатели теста генерации тромбина в группах I, IIа и IIb характеризовались значительной долей патологических результатов. В группе IIа выявлена корреляция уровня фибрин-мономера с объемом кровопотери и развитием послеродового кровотечения (r=0,70 и r=0,67 соответственно; p<0,05). Пороговое значение фибрин-мономера для прогнозирования послеродового кровотечения — 8,25 мкг/мл (AUC 0,893±0,118 (95% ДИ 0,567–0,996), p=0,001, чувствительность 75%, специфичность 100%).

Заключение. Измерение фибрин-мономера обладает перспективами использования при преэклампсии для определения возможностей улучшения исходов, а также при предлежании и аномальной инвазии плаценты для прогнозирования объема кровопотери и развития послеродового кровотечения. Тест генерации тромбина обладает преимуществами при комплексной оценке гемостатического потенциала крови.

Ключевые слова: фибрин-мономер, тест генерации тромбина, D-димер, беременность, преэклампсия, предлежание и аномальная инвазия плаценты.

Введение

Несмотря на высокие темпы развития возможностей лабораторной диагностики, эндоваскулярных методов обеспечения гемостаза и инфузионно-трансфузионной поддержки, массивные акушерские кровотечения являются одним из ведущих факторов развития критических состояний, в современной литературе обозначаемых как «near miss». В соответствии с данными Министерства Здравоохранения РФ за 2017 — 2019 года, кровотечения занимают главное, после экстрагенитальной патологии, место в структуре материнской смертности (14,5%) [6].

К факторам высокого риска развития послеродовых кровотечений относятся, в том числе, предлежание (ПП), плотное прикрепление или врастание плаценты (аномальная инвазия, ВП), при этом преждевременная отслойка и ПП занимают лидирующую (47,6%) позицию в структуре материнской смертности от кровотечений [6]. Одним из главных, обсуждаемых в литературе, факторов риска ПП и ВП

является рубец на матке после кесарева сечения (КС, отношение шансов при сравнении с родоразрешением через естественные родовые пути 1,51-2,20) или других оперативных и внутриматочных вмешательств¹. При этом, ПП и ВП является абсолютным показанием к родоразрешению путем КС [5]. В данной связи формируется патологическая замкнутая цепь: мировой рост числа «первичных» случаев (без ПП и ВП) родоразрешений путем КС => повышение распространенности ПП и ВП => повышение числа «вторичных» случаев (вызванных ПП и ВП) родоразрешений путем КС и материнской смертности от кровотечений [17].Клинические подходы к методам родоразрешения и сокращения объема кровопотери у пациенток с ПП и ВП широко представлены в отечественных и зарубежных публикациях, однако сведения о результатах лабораторных исследований,

¹Risk of placenta previa in second birth after first birth cesarean section: a population-based study and meta-analysis / I. Gurol-Urganci, D. A. Cromwell, L. C. Edozien et al. // BMC Pregnancy and Childbirth. — 2011. — Vol. 11. — P. 95.

позволяющих оценить состояние системы гемостаза у данных пациенток, практически отсутствуют.

Другим грозным осложнением беременности является преэклампсия (ПЭ). ПЭ развивается приблизительно у 2 — 8% всех беременных, характеризуется выраженной гипертензией, протеинурией и случаями полиорганной недостаточности с манифестацией клинических проявлений после 20 недели беременности². Патогенез развития ассоциированных с преэклампсией изменений гемостатического баланса сложен; рассматриваемая цепь событий включает в себя звенья в виде эндотелиальной дисфункции, воспалительного ответа, высвобождения клеточных микрочастиц, изменений активности системы фибринолиза и другие факторы^{3,4}. Результатом указанных изменений является прокоагулянтное состояние, более выраженное, чем при физиологической неосложненной беременности на аналогичном сроке гестации, и повышение риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [13]. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, наличие ПЭ оценивается в один балл по шкале оценки факторов риска и не является самостоятельным показанием к инициации антенальной и постнатальной фармакологической профилактики ВТЭО [1: 3].

Измерение концентрации D-димера в комплексе с предтестовой клинической оценкой вероятности тромбоза прочно вошло в клиническую практику для исключения ВТЭО в общей популяции. Однако, состояние беременности сопровождается прогрессивным увеличением концентрации D-димера как в отсутствии осложнений, так и при наличии акушерской патологии, что практически полностью нивелирует его диагностическую значимость. В современных клинических рекомендациях авторами включены положения о том, что использование D-димера как основного биомаркера для диагностики ВТЭО и коррекции антикоагулянтной терапии в период беременности и в послеродовом периоде не рекомендовано [1].

Другим, доступным в современной лабораторной практике, маркером активации свертывания является фибрин-мономер (ФМ). Наиболее важные отличия ФМ от D-димера: короткий период полужизни, обуславливающий большую динамику изменения его концентрации, и минимальное влияние на его уровень процессов экстравазальной генерации фибрина⁵. Указанные факторы, а также отсутствие значимых изменений концентрации ФМ во время неосложненной беременности являются основанием для измерения и изучения уровня данного маркера в наиболее сложных клинических

ситуациях, ассоциированных с активацией системы свертывания (ДВС-синдром, подозрение на ВТЭО или осложнения беременности и др.) [10; 19].

Наиболее значимым, с точки зрения спектра и силы воздействия, продуктом активации каскадных процессов свертывания является фактор Па (тромбин). В условиях современной лабораторной диагностики доступно выполнение автоматизированной методики «Тест генерации тромбина» (ТГТ), разработанной Неткег et al. в 2003 году. Принцип ТГТ заключается в измерении сигнала, генерируемого при расщеплении тромбином синтетического субстрата с высвобождением хромогена или флюорофора [16].

Цель исследования

Определить значимость измерения концентрации ФМ и показателей ТГТ у беременных с преэклампсией, предлежанием и аномальной инвазией плаценты.

Материалы и методы

Ретроспективно-проспективное обсервационное клинико-лабораторное исследование было выполнено на базе ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России (Санкт-Петербург) и ГБУЗ Центр СПИД (Петропавловск-Камчатский) в рамках договора о научном сотрудничестве.

В исследование были включены 204 женщины и сформированы следующие группы: группа I — 86 беременных с ПЭ умеренной и тяжелой степени на сроках с 20-й по 40-ю неделю гестации; группа II— 11 беременных женщин с полным предлежанием и аномальной инвазией плаценты, родоразрешенных путем КС в плановом порядке. Измерение лабораторных параметров выполнялось для данной группы в двух точках: группа IIа — на 36—37 неделе гестации и группа IIb — в течение 24 часов после родоразрешения путем КС; группа III — контрольная, 107 женщин с физиологической неосложненной беременностью в I (n=95) и II-III триместрах (n=12) гестации (коды по МКБ X в соответствии с клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» 2020 г.) [2].

Критерии не включения в группы I и II: проводимая на момент взятия крови антикоагулянтная терапия; подтвержденная тромбофилия; злокачественные новообразования любой локализации.

Критерии не включения в группу III: эпизоды кровоточивости или тромбозов в анамнезе; подтвержденная тромбофилия; злокачественные новообразования любой локализации; курение; наркозависимость.

Результаты тестов ПВ, АЧТВ, а также концентрации фибриногена, ФМ и D-димера были получены на автоматических анализаторах STA-Compact и STA Compact Мах (Diagnostica Stago S.A.S., Франция) с использованием соответствующих реагентов, калибровочных и контрольных материалов.

Измерение показателей теста генерации тромбина в образцах плазмы выполнялось по методу Hemker напланшетном флюориметре Fluoroskan Ascent (Thermo Fisher SCIENTIFIC, Финляндия) с реагентом, содержащим тканевой фактор (ТФ) в концентрации 5 пмоль/л. Построение кривых генерации тромбина и расчет показателей LT (lag time), ETP (endogenous thrombin potential, эндогенный потенциал тромбина), Peak и ttPeak (time to Peak) осуществляли с помощью программного обеспечения Thrombinoscope 3.0.0.26.

 $^{^2}$ Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: Impact of obesity / A. Jeyabalan // Nutrition Reviews. — 2013. — Vol. 71. — № SUPPL1. — P. 1-14.

³Pinheiro M. B. Fibrinolytic system in preeclampsia / M. B. Pinheiro, K. B. Gomes, L. M. S. Dusse // Clinica Chimica Acta. — 2013. — Vol. 416. — P. 67-71.

⁴Pre-eclampsia: Relationship between coagulation, fibrinolysis and inflammation / L. M. Dusse, D. R. A. Rios, M. B. Pinheiro et al. // Clinica Chimica Acta. — 2011. — Vol. 412. — № 1-2. — P. 17-21.

⁵Evaluation of hypercoagulability using soluble fibrin monomer complex in sick newborns / D. Takahashi, Y. Takahashi, M. Matsui et al. // Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society. — 2013. — Vol. 55. — № 2. — P. 151-156.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel, Statistica 12.0 (TIBCO Software Inc.) и MedCalc 20.104 (MedCalc Software Ltd). Выбор статистических методов обработки данных осуществлялся в зависимости от объема и характера распределения данных в выборке. Проверку вариационных рядов на нормальность осуществляли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро—Уилка. Для описания количественных данных использовали значения медианы и интерквартильного размаха (Me $[Q_1 - Q_2]$). Определение значимо-

сти различий выполняли с использованием t-критерия Стьюдента, критерия Колмогорова-Смирнова и критерия Манна—Уитни (р). Корреляционный анализ выполнялся с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (г). Оценку коэффициентов корреляции и силы связи проводили по шкале Чеддока. Критической величиной уровня значимости считали p<0,05.

Результаты

Полученные результаты рутинных лабораторных тестов (ПВ, АЧТВ, концентрация фибриногена) представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты измерения ПВ, АЧТВ и концентрации фибриногена в обследованных группах

Table 1. Results of prothrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen concentration in the examined groups

	ПВ по Quick (%) / PT Quick (%)	AЧТВ (сек) / APTT (sec)	Фибриноген (г/л) / Fibrinogen (g/l)
Группа I / Group I	118 [109 — 126] **, ***, ****	27,6 [25,8 — 30,1] ****	4,56 [3,95 — 5,47]***,****
Группа IIa / Group IIa	107 [96 — 113]*	26,7 [24,8 — 27,4] ****	3,72 [3,42 — 4,84] ***
Группа IIb / Group IIb	102 [96 — 109]*	28,1 [25,0 — 31,7] ****	2,8 [2,44 — 4,0]*,**,****
Группа III / Group III	100 [93 — 107]*	31,7 [30,1 — 33,0] *, **, ***	4,03 [3,65 — 4,42]*,***

Примечание: * — статистически значимые различия с группой I; ** — статистически значимые различия с группой IIa; *** — статистически значимые различия с группой III; *** — статистически значимые различия с группой III

Note: * — statistically significant differences versus group II; ** — statistically significant differences versus group IIa; *** — statistically significant differences versus group III; *** — statistically significant differences versus group III

Процент активности ПВ по Quick оставался выше 70% у всех обследованных пациенток. При поиске статистически значимых отличий по данному показателю были выявлены различия в группе беременных с ПЭ (группа I) по отношению к другим обследованным группам (p<0,01 к группе IIa, p<0,001 к группе IIb и p<0,001 к группе III).

Медианы значений АЧТВ во всех обследованных группах оставались в пределах референтного интервала, однако в группах I, IIа и IIb наблюдалось статистически значимое укорочение времени свертывания относительно контрольной группы III (p<0,001, p<0,001 и p<0,01 соответственно).

Значимые отличия наблюдались между обследованными группами и при оценке концентрации фибриногена чья медиана в группе с ПЭ (группа I) была выше по сравнению с контрольной группой III (p<0,001). С другой стороны, в группе после КС (группа IIb) наблюдалось значимое снижение концентрации фибриногена по сравнению с группами I, IIa иIII (p<0,001, p=0,04 и p<0,001 соответственно), медиана данного показателя выходила за пределы нижней границы референтного интервала, определенного для дня родоразрешения без KC^6 .

Значения концентрации фибрин-мономера и D-димера в обследованных группах представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты измерения концентрации фибрин-мономера и D-димера в обследованных группахTable 2. Concentration of fibrin-monomer and D-dimer in the examined groups

	ФМ (мкг/мл) / FM (µg/ml)	D-димер (мкг/мл FEU) / D-dimer (µg/ml FEU)
Группа I / Group I	5,0 [5,0 — 6,76] ***, ****	1,67 [1,1 — 2,52] ***, ****
Группа IIa / Group IIa	5,51 [5,0 — 14,83] ***, ****	1,86 [1,25 — 3,89] ***, ****
Группа IIb / Group IIb	101,5 [65,44 — 150,0]*,**,****	6,8 [3,89 — 10,77]*,**,****
Группа III / Group III	5,0 [5,0 — 5,0] *,**,***	0,51 [0,32 — 0,76]*,**,***

Примечание: * — статистически значимые различия с группой I; ** — статистически значимые различия с группой IIa; *** — статистически значимые различия с группой III

Note: * — statistically significant differences versus group I; ** — statistically significant differences versus group IIa; *** — statistically significant differences versus group III; *** — statistically significant differences versus group III

Значение медианы концентрации ФМ в группах I, IIа и III не выходило за пределы референтного интервала для общей популяции (<6 мкг/мл). При этом у от-

⁶Haemostatic reference intervals in pregnancy / P. B. Szecsi, M. Jørgensen, A. Klajnbard et al. // Thrombosis and Haemostasis. — 2010. — Vol. 103. — № 4. — P. 718-727.

дельных пациенток с ПЭ, ПП и ВП до КС (группы I и IIа) были получены значения ФМ, в несколько раз превышающие верхнюю границу референтного интервала, что являлось причиной наличия статистически значимых различий с концентрацией ФМ в контрольной группе III (р<0,001 для обеих групп). Медиана концентрации ФМ в группе с ПП и ВП после КС (группа IIb) составила 101,5 мкг/мл и превышала верхний предел референтного интервала в более чем 15 раз. Указанное повышение концентрации ФМ было статистически значимо относительно групп I, IIа и III (р<0,001, р<0,01 и р<0,001 соответственно). Относительное количество значений ФМ более 6 мкг/мл в группах I, IIа и IIb составило 26,74%, 45,45% и 100% соответственно. При использовании предложенного в исследовании Каwamura

с соавт. референтного значения ФМ (<35 мкг/мл) доля результатов выше указанного значения сократилась до 8,14%, 18,18% и 81,82% соответственно [20]. Нами также была выявлена статистически значимая связь концентрации ФМ в группе с ПП и ВП до КС (группа IIa) с объемом кровопотери при родоразрешении (r=0,70) и развитием послеродового кровотечения (r=0,67). При проведении ROC — анализа было определено пороговое значение ФМ 8,25 мкг/мл для прогнозирования развития послеродового кровотечения >1000 мл (AUC 0,893 \pm 0,118 (95% ДИ 0,567 — 0,996), p=0,001, чувствительность 75%, специфичность 100%), полученная ROC — кривая представлена на рисунке 1. Распределение значений концентрации фибрин-мономера в обследованных группах представлено на рисунке 2.

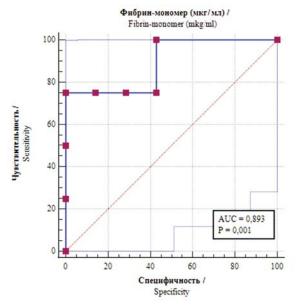


Рисунок 1. ROC-кривая прогноза развития послеродового кровотечения (> 1000 мл) по значению концентрации фибринмономера

Figure 1. ROC curve for predicting the postpartum hemorrhage (> 1000 ml) development according to the concentration of fibrin monomer

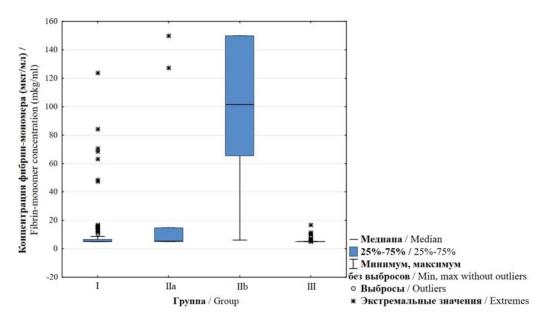


Рисунок 2. Распределение значений концентрации фибрин-мономера в обследованных группах

Figure 2. Distribution of fibrin monomer concentration in the examined groups

Уровень D-димера также зависел от группы пациенток. Концентрация D-димера в группах с ПЭ, ПП и ВП до КС (группы I и IIa) статистически значимо не отличалась, однако различия были обнаружены при сравнении указанных групп с группой IIb (р<0,001 для обеих групп). В то же время нами были выявлены значимые отличия концентрации D-димера в контрольной группе III по отношению к группам I, IIa и IIb (р<0,001 для всех групп). Доля значений концентрации D-димера, превышающих верхнюю границу ре-

ферентного интервала для соответствующего срока гестации или дня родов в группах I, IIа и IIb составила 20,24%, 27,27% и 27,27% соответственно⁷. Статистически значимая связь концентрации D-димера с объемом кровопотери при родоразрешении была установлена в группе IIa (r=0,64), связь данного показателя с развитием послеродового кровотечения была статистически не значима. Распределение значений концентрации D-димера в обследованных группах представлено на рисунке 3.

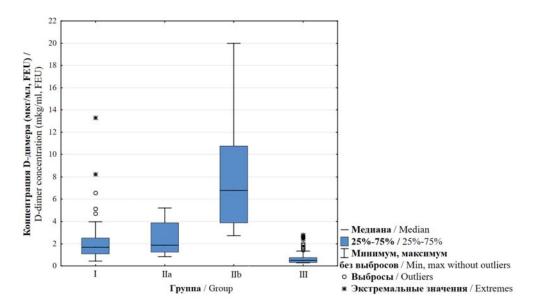


Рисунок 3. Распределение значений концентрации D-димера в обследованных группах

Figure 3. Distribution of D-dimer concentration in the examined groups

Значения показателей теста генерации тромбина в обследованных группах представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты измерения теста генерации тромбина в обследованных группахTable 3. Results of the thrombin generation test in the examined groups

	Группа I / Group I	Группа IIa / Group IIa	Группа IIb / Group IIb
LT (мин) / LT (min)	3,67 [3,0 — 4,83]***	3,33 [3,17 — 3,33]	3,0 [2,67 — 3,5]*
ETP (нмоль/л×мин) / ETP (nmol/l×min)	2585 [2055 — 2969]	2381 [2107 — 2433]	2221 [2095 — 2474]
Peak (нмоль/л) / Peak (nmol/l)	314,27 [221,77 — 355,71]***	351,69 [327,12 — 386,11]	367,71 [314,81 — 418,36]*
ttPeak (мин) / ttPeak (min)	7,75 [6,83 — 11,83]**,***	6,0 [5,67 — 6,67]*	5,5 [5,0 — 6,17]*

Примечание: * — статистически значимые различия с группой I; ** — статистически значимые различия с группой IIa; *** — статистически значимые различия с группой IIb

Note: * — statistically significant differences versus group I; ** — statistically significant differences versus group IIa; *** — statistically significant differences versus group IIb

Нами было отмечено статистически значимое удлинение показателя LT в группе с ПЭ (группа I) по сравнению с группой IIb (p=0,037). Отличия по данному показателю у пациентов с ПП и ВП до и после КС (группы IIa и IIb) не были статистически значимы. Несмотря на более высокое значение медианы ETP в группе с ПЭ (группа I) по сравнению с группами IIa и IIb, статистически значимые от-

личия по данному показателю отсутствовали между всеми обследованными группами. Между тем, снижение показателя Peak было отмечено в группе I по отношению к группе IIb (p=0,041). Также было зафиксировано удлинение времени ttPeak в группе

 7 Haemostatic reference intervals in pregnancy / P. B. Szecsi, M. Jørgensen, A. Klajnbard et al. // Thrombosis and Haemostasis. — 2010. — Vol. 103. — № 4. — P. 718-727.

с ПЭ (группа I) при сравнении с группами IIа и IIb (p<0.01 и p<0.001 соответственно).

Оценка полученных результатов ТГТ выполнялась с использованием опубликованных группой отечественных авторов референтных интервалов [4]. Относительные количества (%) результатов теста генерации тромбина, выходящих за пределы референтных интервалов, представлены в таблице 4.

Все значения, выходящие за пределы референтных интервалов для показателей LT, ETP и ttPeak, превышали верхнюю границу соответствующего референтного интервала, в то время как патологические результаты по показателю Peak обладали тенденцией исключительно к снижению.

В процессе анализа полученных данных нами были выявлены статистически значимые корреляционные связи (рисунок 4).

 Таблица 4. Относительные количества результатов теста генерации тромбина, выходящих за пределы референтных интервалов

Table 4. Relative figures of thrombin generation test results outside the reference intervals

	Группа I / Group I	Группа На / Group Ha	Группа IIb / Group IIb
LT / LT	68%	82%	55%
ETP / ETP	41%	9%	36%
Peak / Peak	23%	9%	9%
ttPeak / ttPeak	59%	9%	27%

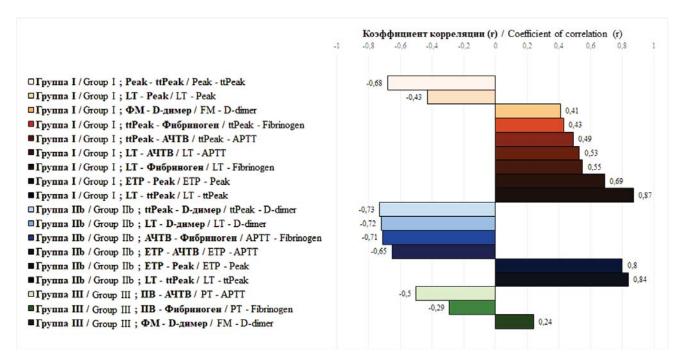


Рисунок 4. Выявленные статистически значимые корреляционные связи

Figure 4. Identified statistically significant correlations

Обсуждение

В настоящем исследовании вектор научного поиска был направлен на изучение результатов двух лабораторных тестов, обладающих большим потенциалом при оценке гиперкоагуляционных изменений в системе гемостаза — ФМ и ТГТ. Тест генерации тромбина моделирует процесс активации коагуляции при попадании в кровоток ТФ, запускающего каскадные процессы свертывания.

Важным фактором является то, что активация свертывания и образование тромбина происходят в условиях in vitro, таким образом тест позволяет оценить коагуляционный потенциал организма.

При этом, для реализации указанного потенциала in vivo необходим триггерный фактор, который на момент исследования in vitro может как присутствовать, так и отсутствовать в кровотоке⁸. Фибрин-мономер, напротив, является результатом действия уже образованного тромбина и состоявшейся активации свертывания с потенциалом к клинической реализации тромбоза.

В данном случае возможно привести аналогию в виде « $T\Gamma T$ — взведенный/не взведенный

⁸Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy / A. Rosenkranz, M. Hiden, B. Leschnik et al. // Thrombosis and haemostasis. — 2008. — Vol. 99, No. 2. — P. 331-337.

курок револьвера, а ΦM это уже выпущенная пуля, которая может как попасть в цель, так и пролететь мимо».

Множество факторов способствуют переходу от состояния гиперкоагуляции к состоянию активации свертывания, развивающемуся в т.ч. при ПЭ. Помимо изменений системы гемостаза, характерных для нормальной беременности, в кровотоке беременных с ПЭ наблюдается повышение уровня ТФ и активности PAI-1, вызванное повреждением клеток трофобласта, подвергающихся циклам гипоксии и реоксигенации9. Также в исследовании Chen и соавт. было продемонстрировано, что количество внеклеточных плацентарных везикул, обнаруживаемых в кровотоке женщин даже при неосложненной беременности, существенно увеличивается у беременных с развившейся ПЭ. Внеклеточные плацентарные везикулы обладают высокой прокоагулянтной активностью экспрессируя на своей поверхности анионные фосфолипиды, тканевой фактор, а также активируя тромбоциты и эндотелиальные клетки [8].

В литературных данных о динамике показателей ТГТ при беременности, ассоциированной с развитием ПЭ, наиболее часто отмечаются изменения в виде нарастания показателей ЕТР и Peak¹⁰. С другой стороны, у данной группы беременных значимо увеличивается показатель LT. Удлинение LT при достаточной активности факторов свертывания и концентрации фибриногена авторы объясняют изменениями уровней ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) и тромбомодулина в ответ на активацию клеток эндотелия [11; 14].

Полученные в настоящем исследовании результаты ТГТ для беременных с развившейся преэклампсией (группа I), по большей части соответствовали литературным данным, однако только значения показателей LT, Peak и ttPeak статистически значимо отличались от таковых, полученных в группе беременных с ПП и ВП после КС (группа IIb). Наличие статистически значимых корреляционных связей между результатами клоттинговых тестов и показателями ТГТ на фоне отсутствия указанных связей с концентрациями маркеров активации свертывания дополнительно подтверждает положение о том, что рутинные клоттинговые тесты и ТГТ позволяют оценить «гемостатический ресурс» организма, в то время как связь данных показателей с изменениями концентрации маркеров активации свертывания может как иметь место, так и отсутствовать.

Выявленные изменения концентраций D-димера и ФМ в группе беременных с ПЭ (группа I) отражают гетерогенность состояния активации системы свертывания у данных пациенток. С одной стороны, превышение концентрацией D-димера верхнего предела адаптированных по сроку гестации референтных интервалов наблюдалось в 20,24% случаев.

С другой стороны, повышение концентрации ФМ наблюдалось в 8,14% случаев и только в 3,49% оно было ассоциировано с повышением концентрации D-димера. В остальных 4,65% случаев повышение концентрации ФМ носило изолированный характер, что может служить дополнительным признаком остроты процессов активации свертывания.

Несмотря на изменения показателей ТГТ и маркеров активации свертывания, клинически подтвержденные эпизоды ВТЭО не были зафиксированы в данной группе, что может быть связано со своевременным назначением им фармакопрофилактики низкомолекулярными гепаринами (НМГ). Также в рамках настоящего исследования не представляется возможным подтвердить или опровергнуть развитие эпизодов микротромбообразования в маточно-плацентарном кровотоке у беременных с ПЭ, что может служить предметом для дальнейших исследований в указанной области.

Основываясь на приведенных литературных данных, мы предполагаем, что значительное повышение ФМ у беременных с ПЭ, как ассоциированное с увеличением концентрации D-димера, так и изолированное, может являться дополнительным неблагоприятным прогностическим фактором развития тромботических и акушерских осложнений беременности. Следует отметить, что, согласно актуальным клиническим рекомендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» 2021г., только в отдельных случаях ПЭ рекомендовано родоразрешение в неотложном порядке, в то время как в остальных случаях возможен выбор выжидательной тактики и пролонгация беременности до оптимального срока гестации, зависящего от степени ПЭ [3]. Известно, что концентрация ФМ при назначении адекватной антикоагулянтной терапии резко снижается вплоть до значений в пределах референтного интервала [15]. В данной связи перспективным является проведение дополнительных исследований с целью подтверждения клинической эффективности измерения ФМ и назначения НМГ для улучшения клинических исходов при применении выжидательной тактики и пролонгации беременности у пациенток с ПЭ.

Несмотря на высокую значимость развития такого осложнения беременности как ПП и ВП, изменения системы гемостаза, ассоциированные с данной патологией, изучены в очень ограниченном объеме. В публикации 2019 года отмечается, что у 30,1% пациенток с ПП и ВП была обнаружена коагулопатия, проявляющаяся в виде количества тромбоцитов $<100\times10^{9}/\pi$, значения MHO >1,5 и/или концентрации фибриногена <3 г/л. Наличие коагулопатии было ассоциировано с увеличением объема кровопотери при родоразрешении и не зависело от степени аномальной инвазии плаценты [9]. Jauniaux и соавт. описали присутствие массивных отложений фибрина на маточно-плацентарной границе у беременных с ПП и ВП, родоразрешенных с использованием КС. Возможной причиной избыточных отложений фибрина авторы указывают аномальное ремоделирование сосудов с увеличением скорости и объема кровотока в межворсинчатом пространстве приводящее к хроническому напряжению сдвига, актива-

⁹Coagulation and fibrinolysis related cytokine imbalance in preeclampsia: The role of placental trophoblasts / Y. C. Teng, Q. De Lin, J. H. Lin et al. // Journal of Perinatal Medicine. — 2009. — Vol. 37, No. 4. — P. 343—348.

¹⁰Platelet activation and endogenous thrombin potential in pre-eclampsia / M. G. Macey, S. Bevan, S. Alam et al. // Thrombosis research. — 2010. — Vol. 125, No. 3.

ции свертывания и потреблению фибриногена [18]. Авторы другой публикации предполагают, что фибриновые отложения в маточно-плацентарной области могут указывать на недостаточность фибринолитической системы, а также описывают связь повышенной концентрации D-димера с увеличением объема кровопотери при родоразрешении [7].

В отличие от литературных данных, в настоящем исследовании не было выявлено статистически значимых изменений ПВ по Quick в группах беременных с ПП и ВП до и после родоразрешения путем КС (группы Па и Пb), однако было отмечено статистически значимое укорочение АЧТВ по сравнению с группой контроля (группа ПП). Концентрация фибриногена в группах Па и Пb, наоборот, статистически значимо отличалась и была снижена относительно референтного интервала в 36,36% и 54,55% случаях соответственно. Выявленное снижение концентрации фибриногена после КС подтверждает литературные данные о более выраженных изменениях данного показателя при КС на фоне патологии беременности по сравнению с неосложненной беременностью [12].

Результаты ТГТ, полученные в настоящем исследовании для групп IIa и IIb, характеризовались меньшей, чем при ПЭ, вариабельностью и долей превышения референтных интервалов. Отсутствие значимых отличий между группами I и IIа по показателям LT, ЕТР и Реак характеризует наличие у беременных с ПП и ВП гемостатического потенциала, который, при воздействии триггерного фактора и активации свертывания, может являться основой развития тромботического события. При этом, согласно положениям актуальных клинических рекомендаций по ВТЭО при беременности, предлежание плаценты является противопоказанием к антенатальному применению НМГ [1]. С учетом данного фактора, необходимы дополнительные исследования по изучению отношения риск/польза назначения антенатальной тромбопрофилактики НМГ у беременных с ПП и ВП на основании результатов методик ТГТ и ФМ. Отсутствие значимых различий между группами IIa и IIb по всем показателям ТГТ позволяет сделать предположение о минимальных изменениях гемостатического потенциала до и после родоразрешения, а также сохраняющемся риске развития ВТЭО при воздействии триггера активации свертывания.

С точки зрения изменения концентрации маркеров активации свертывания нами было отмечено значимое нарастание концентрации D-димера и фибрин-мономера у беременных в группе IIa по сравнению с группой контроля (группа III). Указанные изменения подкрепляют описанную Jauniaux и соавт. теорию об идущих процессах активации свертывания и депонирования/ лизиса фибрина в микроциркуляторном русле у беременных с ПП и ВП [18]. Многократное нарастание концентрации D-димера и фибрин-мономера у беременных после родоразрешения путем КС (группа IIb по сравнению с группой ІІа), обосновано попаданием в кровоток большого количества ТФ плацентарного генеза и множественном повреждении стенок сосудов при проведении КС. При этом, медиана концентрации D-димера в группе IIb не превышала верхний предел референтного интервала в день родоразрешения (7,6 мкг/мл). В настоящем исследовании также были подтверждены литературные данные о связи концентрации D-димера, измеренной на позднем сроке гестации (группа IIa), с объемом кровопотери при родоразрешении, а также впервые описана связь концентрации ФМ с объемом кровопотери при родоразрешении и развитием послеродового кровотечения у беременных с ПП и ВП [7].

Заключение

Результаты настоящего исследования подтверждают и дополняют описанные в литературе данные об идущих процессах активации свертывания в крови беременных женщин с преэклампсией, предлежанием и аномальной инвазией плаценты, степень выраженности которых зависит от конкретной клинической ситуации.

Фибрин-мономер, в отличие от рутинных лабораторных исследований, обеспечивает возможность выявления активации свертывания по принципу «здесь и сейчас» вне зависимости от наличия у пациента предсуществующего избыточного гемостатического потенциала. Измерение концентрации фибрин-мономера обладает перспективами использования в группе беременных женщин с ПЭ для определения возможностей улучшения клинических исходов с применением НМГ, а также в группе беременных с предлежанием и аномальной инвазией плаценты для прогнозирования объема кровопотери и развития послеродового кровотечения даже на фоне нормальной концентрации фибриногена.

ТГТ, напротив, обладает преимуществами использования в ситуациях, ассоциированных с необходимостью комплексной оценки способности системы свертывания к образованию своего ключевого компонента — тромбина, при воздействии на нее триггерного фактора.

Осознанный подход к выбору и назначению лабораторных исследований позволит увеличить эффективность ведения пациентов и сократить частоту развития тромботических и геморрагических осложнений.

Финансирование

Статья подготовлена в рамках государственного задания ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России № 056-00109-21-02 (на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов), научная тема зарегистрирована в ЕГИСУ№ 121031100305-9. Договор пожертвования реагентов ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России с ООО «ГЕМОСТАТИКА». Договор о научном сотрудничестве ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России с ГБУЗ «Камчатский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

Список литературы / References

- 1. Клинические рекомендации «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия.» 2021. URL: https://zdrav.khv.gov.ru/sites/files/zdrav/docs/2016/05104b398aef51019755.pdf (датаобращения: 29.06.2022). Текст: электронный. [Clinical guidelines "Venous complications during pregnancy and the postpartum period. Obstetric thromboembolism." 2021. URL: https://zdrav.khv.gov.ru/sites/files/zdrav docs/2016/05104b398aef51019755.pdf (accessed: 06.29.2022). Text: electronic.
- 2. *Клинические* рекомендации «Нормальная беременность». 2020. URL: http://old.minzdravao.ru/sites/default/files/2020/1/normalnaya_beremennost.pdf (датаобращения: 29.06.2022). Текст: электронный.[Clinical recommendations "Normal pregnancy". 2020. URL: http://

old.minzdravao.ru/sites/default/files/2020/1/normalnaya_beremennost.pdf (accessed: 06.29.2022). — Text: electronic.

- 3. Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде.» 2021. URL: https://minzdrav.kbr.ru/upload/medialibrary/840/Preeklampsiya.-Eklampsiya-_2_.pdf (дата обращения: 29.06.2022). Текст: электронный.[Clinicalguidelines "Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. 2021. URL: https://minzdrav.kbr.ru/upload/medialibrary/840/Preeklampsiya.-Eklampsiya-_2_.pdf (accessed: 06.29.2022). Text: electronic.
- 4. *Референтные* значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения / А. П. Момот, И. В. Молчанова, Т. А. Батрак, Д.Е. Белозеров, Д.А. Трухина, И.Ю. Кудинова, Н.В. Максимова , Н.И. Фадеева, Г.В. Сердюк, В.В. Романов// Проблемы репродукции. 2015. Т. 21, № 1. С. 89. [Reference values of hemostasis system indicators during physiological pregnancy and after delivery et al. // Problemy reproduktsii=Reproduction problems. 2015. Vol. 21, No. 1. P. 89. (In Russian)]
- 5. *Савельева Г.М.* Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. / Савельева Г. М. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 1080 с. [Savelyeva G.M. Obstetrics: nationalguidelines / ed. G. M. Savelyeva, G. T. Sukhikh, V. N. Serov, V. E. Radzinsky. 2nd ed., revised and expanded / Savelyeva G. M. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 1080 p. (In Russian)]
- 6. *Филиппов О.С.* Материнская смертность в Российской Федерациив 2019 г. / О.С. Филиппов, Е.В. Гусева // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26, № 6-2. С. 8-26. [Filippov O.S. Maternal mortality in the Russian Federation in 2019 / O.S. Filippov, E. V. Guseva // Problemy reproduktsii=Reproduction problems. 2020. Vol. 26, No. 6-2. pp. 8-26. (In Russian)]
- 7. Association Between Pre-delivery Coagulation Indicators and Invasive Placenta Accreta Spectrum / Z. Guo, X. Han, H. Zhang et al. // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2022. Vol. 28.
- 8. Association of placenta-derived extracellular vesicles with pre-eclampsia and associated hypercoagulability: a clinical observational study / Y. Chen, P. Huang, C. Han et al. // BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 2021. Vol. 128, No. 6. P. 1037-1046.
- 9. *Coagulopathy* in surgical management of placenta accreta spectrum / A. A. Shamshirsaz, K. A. Fox, H. Erfani et al. // European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2019. Vol. 237. P. 126-130.

- 10. *Concentration* of fibrin monomer in pregnancy and during the postpartum period / A. H. Kristoffersen, P. H. Petersen, L. Bjørge et al. // Annals of Clinical Biochemistry. 2019. Vol. 56, No. 6. P. 692-700.
- 11. Differences in the Coagulation Profile in Women with Mild and Severe Preeclampsia / E. Lefkou, P. Van Dreden, A. Rousseau, G. T. Gerotziafas // Blood. 2020. Vol. 136, Supplement 1. P. 15-16.
- 12. *Fibrinogen* plasma concentration before delivery is not associated with postpartum haemorrhage: a prospective observational study / O. Karlsson, A. Jeppsson, M. Thornemo et al. // British journal of anaesthesia. 2015. Vol. 115, No. 1. P. 99-104.
- 13. *Oxidative* Stress and Preeclampsia-Associated Prothrombotic State / C. Han, P. Huang, M. Lyu, J. Dong // Antioxidants (Basel, Switzerland). 2020. Vol. 9, No. 11. P. 1-19.
- 14. *Profile* of Thrombin Generation Assay and Thromboelastometry in Women with Moderate and Severe Preeclampsia. the Roadmap-Preeclampsia Study / P. Van Dreden, E. Lefkou, A. Rousseau, G. T. Gerotziafas // Blood. 2020. Vol. 136, Supplement 1. P. 37-38.
- 15. The role of soluble fibrin during anticoagulant therapy: a case report / T. Kawakami, N. Tanaka, H. Ishihara, H. Ohno // Thrombosis journal. -2015. Vol. 13, No. 1.
- 16. *Thrombin* generation assays are versatile tools in blood coagulation analysis: A review of technical features, and applications from research to laboratory routine / F. Depasse, N. B. Binder, J. Mueller et al. // Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. -2021. Vol. 19, No. 12. P. 2907-2917.
- 17. *Trends* and projections of caesarean section rates: global and regional estimates / A. P. Betran, J. Ye, A. B. Moller et al. // BMJ Global Health. 2021. Vol. 6, No. 6. P. e005671.
- 18. *Ultrasound-histopathologic* features of the utero-placental interface in placenta accreta spectrum / E. Jauniaux, N. Zosmer, D. Subramanian et al. // Placenta. 2020. Vol. 97. P. 58-64.
- 19. *Use* of fibrin monomer and D-Dimer in assessing overt and nonovert disseminated intravascular coagulation / X. Zheng, S. Chen, F. Zhang et al. // Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis. 2021. Vol. 32, No. 4. P. 248-252.
- 20. *Use* of fibrin monomer complex for screening for venous thromboembolism in the late pregnancy and post-partum period / M. Kawamura, N. Fukuda, A. Suzuki et al. // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2014. Vol. 40, No. 3. P. 700-704.

Контакты: *Власов Владимир Сергеевич*, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: vlasov-1989vladimir@gmail.com, +7 911 011 66 64.

Сведения об авторах:

Власов Владимир Сергеевич — аспирант кафедры лабораторной медицины и генетики. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0530-0929, SPIN-код: 2595-4038.

Годзоева Алина Олеговна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1730-2019, SPIN-код: 7407-3174.

Кудряшова Ольга Александровна — кандидат биологических наук, ведущий специалист по технической поддержке OOO «ГЕМОСТАТИКА». ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2809-4972.

Козина Ольга Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией клинической иммунологии и диагностики СПИД. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2188-121X, SPIN-код: 8019-9593.

Зазерская Ирина Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинеко-логии.ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4431-3917, SPIN-код: 5683-6741.

Вавилова Татьяна Владимировна— доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8537-3639, SPIN-код: 9003-6455.

Материал поступил в редакцию 26.07.2022

Власов В.С., Годзоева А.О., Кудряшова О.А., Козина О.В., Зазерская И.Е., Вавилова Т.В. Маркеры активации свертывания и показатели теста генерации тромбина на фоне осложненной беременности // Профилактическая и клиническая медицина. — 2022. — N 3 (84). — С. 88—97. DOI:10.47843/2074-9120_2022_3_88

UDC: 616-005.6:618.3-06:618.36-007.4 DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 88.eng ©North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 2022

COAGULATION ACTIVATION MARKERS AND THROMBIN GENERATION TEST RESULTS IN COMPLICATED PREGNANCY

V.S. Vlasov¹, A.O. Godzoeva¹, O.A. Kudryashova², O.V. Kozina³, I.E. Zazerskaya¹, T.V. Vavilova¹

¹Almazov National Medical Research Centre. Russia, 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova street, 2

²«HEMOSTATICA» LLC. Russia, 121165, Moscow, Studencheskaya street, 26-22

³Kamchatka Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Disease. Russia, 683003, Petropavlovsk-Kamchatsky, Leningradskaya street, 112, building 2

Abstract

Introduction. Premature abruption and placenta praevia are the leading causes of maternal mortality from bleeding. However, there is a lack of information on the hemostasis system state in these patients. Another dangerous pregnancy complication is preeclampsia. Despite the increased risk of venous thromboembolic complications preeclampsia is not an independent indication for antenatal thromboprophylaxis.

The aim of the study was to determine the significance of fibrin monomer concentration and thrombin generation test measurement in group of pregnant women with preeclampsia, placenta praevia and placenta accreta.

Materials and methods. The study included 204 women: group I-86 pregnant women with preeclampsia; group II-11 pregnant women with placenta praevia and placenta accrete (laboratory results are indicated for two time-points: group IIa-11 pregnant women with placenta praevia and placenta accrete (laboratory results are indicated for two time-points: group IIa-11 at 36-37 weeks of gestation and group IIb-11 within 24 hours after caesarean section); group III-11 control, III-11 trimesters (n=12) of gestation. Routine blood clotting tests, fibrin monomer and D-dimer concentrations, as well as thrombin generation test parameters were measured.

Results. An increase of the fibrin monomer and D-dimer concentration was found in groups I, IIa and IIb in comparison with group III. Thrombin generation test results in groups I, IIa and IIb were characterized by a significant proportion of pathological findings. A correlation between the fibrin monomer level and the blood loss volume and with the risk of postpartum hemorrhage (r=0.70 and r=0.67, respectively; p <0.05) was found in group IIa. The fibrin monomer cut-off value for the prediction of postpartum hemorrhage development (AUC 0.893 \pm 0.118 (95% CI 0.567 \pm 0.996), p=0.001, sensitivity 75%, specificity 100%) was determined as 8.25 \pm 10 mg/ml.

Conclusion. Measurement of fibrin monomer concentration in the group of pregnant women with preeclampsia is a perspective approach for pregnancy outcomes improvement, also as for blood loss and postpartum hemorrhage prediction in the group of pregnant women with placenta praevia and placenta accreta. Thrombin generation test has advantages in clinical cases associated with necessity of comprehensive blood hemostatic potential assess.

Key words: fibrin monomer, thrombin generation test, D-dimer, pregnancy, preeclampsia, placenta praevia and placenta accreta.

Contacts: Vladimir Vlasov, Russia, 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova Street, 2. E-mail: vlasov1989vladimir@gmail.com, +7 911 011 66 64.

Information about authors:

Vladimir Vlasov — MD, Postgraduate Student, Department of Laboratory Medicine and Genetics, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0530-0929, SPIN-code: 2595-4038.

Alina Godzoeva — MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1730-2019, SPIN-code: 7407-3174.

Olga Kudryashova — PhD (Biology), Leading Technical Support Specialist, «HEMOSTATICA» LLC. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2809-4972.

Olga Kozina — MD, PhD, D.Sc, Associate Professor, Head of the Laboratory of Clinical Immunology and AIDS Diagnostics. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2188-121X, SPIN-code: 8019-9593.

Irina Zazerskaya — MD, PhD, D.Sc, Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4431-3917, SPIN-code: 5683-6741.

Tatyana Vavilova — MD, PhD, D.Sc, Professor, Head of the Laboratory Medicine and Genetics Department. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8537-3639, SPIN-code: 9003-6455.

Accepted 26.07.2022

Vlasov V.S., Godzoeva A.O., Kudryashova O.A., Kozina O.V., Zazerskaya I.E., Vavilova T.V. Coagulation activation markers and thrombin generation test results in complicated pregnancy // Preventive and clinical medicine. — 2022. — No. 3 (84). — P. 88–97 (in Russian). DOI:10.47843/2074-9120_2022_88.eng

УДК: 616.5-022:3.3.8 © ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 98

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ АНТИТЕЛ К ТИРОКСИНУ И ТРИЙОДТИРОНИНУ И ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

О.И. Емельянова, А.С. Трофименко, О.А. Русанова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского». Россия, 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, д. 76

Реферат

Введение. Системная красная волчанка — системное заболевание, характеризующееся полиорганной патологией. Одной из систем, поражающихся при этом заболевании является щитовидная железа. Нельзя исключить, что аутотиреоидная патология может являться следствием иммунного повреждения щитовидной железы при системной красной волчанке с образованием аутоантител к гормонам щитовидной железы трийодтиронину и тироксину.

Целью исследования явилось проведение анализа клинических проявлений системной красной вочанкой, а также проявлений коморбидной тиреоидной патологии в зависимости от наличия сывороточных антител к трийодтиронину и тироксину.

Материалы и методы. В исследование было включено 63 больных системной красной волчанкой: из них 41 — это составили больные системной красной волчанкой без аутотиреоидной патологии и 22 пациента с системной красной волчанки с аутотиреидной патологией. Все больные находились на стационарном лечении в специализированном отделении ГУЗ «ГКБСМП№25» г. Волгограда. В качестве контроля были 30 добровольцев без выявленных хронических заболеваний. Для выявления антител к тиреоидным гормонам — трийодтиронину и тироксину у больных системной красной волчанкой и контрольной группы применялся иммуноферментный метод с использованием магнитосорбентов.

Результаты. У находившихся под нашим наблюдением больных СКВ повышенные значения концентраций антител к трийодтиронину и тироксину при наличии аутотиреоидной патологии выявлялись значительно чаще, чем у представителей контрольной группы и пациентов системной красной волчанкой без поражения щитовидни железы (p< 0.001 для всех пар значений). Обнаружено, что наиболее частыми клиническими проявлениями были поражение кожи — 73.6%, суставов — 92.1%, сердечно-сосудистой системы — 89.4%, нервной системы — 36.8%.

Заключение. Полученные результаты исследований позволяют нам сделать вывод, что всем пациентам СКВ необходимо проводить тщательный мониторинг по исследованию антител к тиреоидным гормонам (трийодтиронину и тироксину) для того, чтобы исключить у таких больных вовлечение в патологический процесс щитовидной железы и для проведения своевременной коррекции в их лечении, с целью предотвращения развития гипотиреоза.

Ключевые слова: системная красная волчанка; антитела; трийодтиронин; тироксин; магнитосорбенты

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — одно из наиболее распространенных системных аутоиммунных заболеваний, характеризующееся аберрантной активностью иммунной системы, нарушением функций врожденных и адаптивных иммунных клеток, продукцией аутоантител против ядерных компонентов клеток, сопровождающееся хроническим воспалением во многих органах, включая щитовидную железу [3,4,9]. Распространенность СКВ варьирует в зависимости от возраста, пола и географических различий изучаемой популяции находится в диапазоне от 12,5 до 50,8 на 100 000 человек [5]. Несмотря на многочисленные достижения в диагностике и лечении, СКВ продолжает вызывать значительную заболеваемость и преждевременную смертность [2]. Учитывая очень сложную и гетерогенную природу СКВ, этиология и патогенез этого заболевания остаются не до конца изученным. Считается, что на патогенез СКВ влияют многие факторы, включающие как генетические, гормональные факторы, так и факторы окружающей среды [8]. Многогранность клинических проявлений заболевания можно объяснить вовлечением в патогенез нескольких взаимосвязанных процессов, охватывающих разные аспекты иммунной системы организма. Сложные механизмы патогенеза СКВ в основном

включают нарушение регуляции аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, приводящее к множественной продукции аутоантител, в том числе и к щитовидной железе (ЩЖ), отложением иммунных комплексов, последующим реакциям гиперчувствительности 2 и 3 типа и активации комплемента с повреждением тканей и деструктивным поражением многих органов, включая ЩЖ [4]. Заболевания ЩЖ у больных СКВ встречаются чаще, чем в общей популяции, их частота достигает 17,5%. Только в 0,4% случаев заболевание ЩЖ имелось до постановки диагноза СКВ. После диагностирования СКВ заболевание ЩЖ может возникнуть в любое время в процессе последующего наблюдения. Поражение ЩЖ появляется в среднем через 3,5 года от постановки диагноза СКВ. Среди заболеваний ШЖ наиболее часто встречаются гипертиреоз, гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит (АИТ). На сегодняшний день остается спорным вопрос о том, что чаще встречается при СКВ — гипертиреоз или гипотиреоз. Большинство исследований показало, что явный или субклинический гипотиреоз встречается чаще [4,6], в то время как другие исследования показали, что чаще встречается гипертиреоз [7]. Кроме того, эти работы показали широкий диапазон заболеваний ЩЖ у больных СКВ. Так, гипертиреоз диагностируется в 0-6,4%, гипотиреоз — 3,9-17,4%, АИТ — 5,446,7% случаев. Высокая вариабельность данных, повидимому, является результатом разного объема выборки, а также разнообразием методов исследования. Кроме того, ряд исследований продемонстрировали высокий риск поражения почек с развитием волчаночного нефрита и вовлечение ЦНС у больных СКВ с заболеваниями ЩЖ [4]. Состояние гипо- или гипертиреоза развивается в результате дисфункции ШЖ и определяется недостаточной или избыточной продукцией гормонов: трийодтиронина (Т₂) и тироксина (Т₄). В литературе встречаются работы, посвященные изучению содержания трийодтиронина и тироксина у больных СКВ с поражением ЩЖ. Большинство из них демонстрирует сниженные уровни гормонов [7]. В тоже время, точные механизмы, приводящие к изменению функции ЩЖ, в настоящее время полностью не изучены. Можно предположить, что нарушение функций Т, и Т, с последующим развитием патологических клинических состояний может происходить в результате образования аутоантител к ним.

Возможно, что прикрепление аутоантител к тиреоидным гормонам происходит там, где возникает диссоциация ионов йода, далее происходит соответственно освобождение нековалентных связей для их непосредственного взаимодействия с антителами, что и приводит к изменению нормального метаболизма гормонов. Однако, основываясь на этих работах, логично предположить наличие изменений уровня аутоантител к T_3 и T_4 . Определение титров аутоантител к гормонам ШЖ может служить диагностическим и прогностическим критерием развития тиреоидной патологии у больных СКВ.

Цель исследования: проведение анализа клинических проявлений СКВ, а также проявлений ко-

морбидной тиреоидной патологии в зависимости от наличия сывороточных антител κ T, и T.

Материалы и методы

В исследование было включено 63 больных СКВ в возрасте от 18 до 65 лет с продолжительностью заболевания от 2 до 22 лет, находившихся на стационарном лечении в специализированном отделении ГУЗ «ГКБ СМП №25» г. Волгограда, при наличии информированного согласия и подтвержденного диагноза СКВ. Верификация диагноза осуществляли согласно данным критериям АСК 1997 г. Оценка активности заболевания проводилась с использованием шкалы ЕСЬАМ. Среднее значение индекса ЕСЬАМ у больных СКВ составило 10,2±6,7 (диапазон значений от 2 до 28) балла. В качестве контроля использовали 30 здоровых добровольцев без выявленных хронических заболеваний.

Для выявления антител к Т3 и Т4 класса IgG у больных СКВ и контрольной группы применялся иммуноферментный метод с использованием магнитосорбентов [1]. Полученные результаты оценивали в единицах оптической плотности (е.о.п.) и считали положительными при превышении индивидуальных значений более чем на 2 стандартных отклонения (о), рассчитанных для контрольной группы. Для статистического анализа данных применяли программу Statsoft Statistica 10.0. Статистически значимыми считали наличие значений р< 0,05.

Результаты

У находившихся под нашим наблюдением больных СКВ повышенные значения концентраций антител к T_3 и T_4 при наличии аутотиреоидной патологии (АТП) выявлялись значительно чаще, чем у представителей контрольной группы и пациентами СКВ без поражения ЩЖ (р< 0,001 для всех пар значений (рисунок 1).

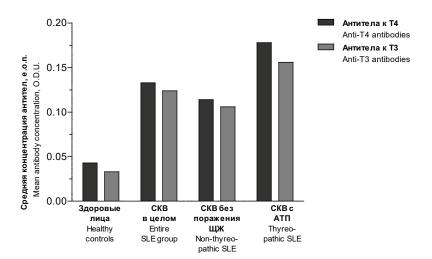


Рисунок 1. Взаимосвязь сывороточных антитиреоидных антител с поражением щитовидной железы у больных СКВ Figure 1. Correlation between serum antithyroid antibodies and thyroid damage in patients with SLE

При анализе полученных результатов была выявлена зависимость между уровнем антител к T_3 и к T_4 и поражением ЩЖ у больных СКВ.

Для сопоставления количества антител к изучаемым тиреоидным гормонам при СКВ, была отобрана группа больных только с аутотиреоидной патологией. Группа больных с аутотиреоидной патологией состояла из 22 человек: из них 8 человек

(36,3%) были с заболеванием ХАИТ в фазе эутиреоза, 5 человек (22,7%) с первичным гипотиреозом, 9 человек (40,9%) — пациенты с синдромом гипертиреоза.

Анализ исследований больных с патологией ШЖ, во всех ее клинических вариантах, показал высокий уровень антител как к T_3 , так и к T_4 в отличие от здоровых лиц (p< 0,05) (рисунок 2).

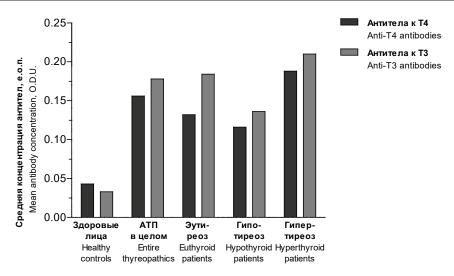


Рисунок 2. Уровень специфических антител к тиреоидным гормонам (T_3 , T_4) у больных с аутотиреоидной патологией Figure 2. The level of specific antibodies to thyroid hormones (T_3 , T_4) in patients with autothyroid disease

Изучение связи сывороточных антител к T_3 и T_4 с клиническими вариантами СКВ представляет большой интерес, так как различия в клинике у пациентов позитивных и негативных по этим антител могут быть связаны с повреждающими эффектами этих антител на те или иные ткани.

В связи с этим, нами был проведен анализ взаимосвязи между встречаемостью того или иного клинического признака у больных СКВ с наличием или отсутствием антител к T_3 и T_4 . С этой целью все больные СКВ были исследованы на наличие антител к этим гормонам ЩЖ. Были получены две группы больных: положительных по антителам к гормонам ЩЖ (АТ к T_3 и T_4) было 38 человек, а отрицательных — 25 человек. В нашем исследовании была выявлена зависимость поражения внутренних органов от наличия АТ к тиреоидным гормонам: с большей встречаемостью было поражение кожи (73,6%), суставов (92,1%), сердечно-сосудистой системы (89,4%), нервной системы (36,8%) у больных СКВ, имевших АТ к гормонам ЩЖ (таблица 1).

 Таблица 1. Частота поражения внутренних органов в зависимости от наличия антитиреоидных антител у больных СКВ

Table 1. The frequency of damage to internal organs depending on the presence of antithyroid antibodies i n patients with SLE

Opган (система) или клинический признак / Organ (system) or clinical sign	Частота поражения органа, п (%) При наличии антитиреоидных АТ / Frequency of organ damage, n (%) In the presence of antithyroid AT	Частота поражения органа, п (%) При отсутствии антитиреоидных АТ / Frequency of organ damage, n (%) In the absence of antithyroid AT	Уровень значимости, p*/ Significance level, p*
Кожа / Skin	28 (73,6%)	14 (56,0%)	0,018
Суставы / Joints	35 (92,1%)	15 (60,0%)	0,023
Васкулит / Vasculitis	13 (34,2%)	2 (8%)	0,001
Серозные оболочки / Serous membranes	11(28,9%)	5 (20,0%)	0,061
Легкие / Lungs	10 (26,3%)	2 (8,0%)	0,056
Эндокард и миокард / Endocardium and myocardium	34 (89,4%)	8 (32,0%)	0,051
Нервная система / Nervous system	14 (36,85)	4 (16,0%)	0,063
Почки / Kidneys	11 (28,9%)	6 (24,0%)	0,065

^{* —} Парный критерий Стьюдента.

^{* -} Paired Student's t-test.

Обсуждение

Можно предположить, что поражение ЩЖ при СКВ, в частности аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз, является фактором риска атеросклероза вследствие воспалительного изменения самой сосудистой артериальной стенки, ее утолщения и, в последующем, формирования атеросклеротических бляшек. Этим, по-видимому, определяется высокая частота поражения сердечно-сосудистой системы в группе больных, позитивных по антитиреоидным антителам. Возможно, что в условиях патологического процесса, чтобы поддержать повышенную потребность в тиреоглобулине, повышение уровня Т, возникает как адаптивно-компенсаторная реакция организма и ЩЖ. Скорее всего, это происходит за счет усиления трансформации Т, в Т, а также повышения синтеза Т, в ЩЖ. При развитии патологического процесса нарушается баланс внутри и околоклеточной среды, в связи с этим требуется уже гораздо больше трийодтиронина, который в свою очередь, и осуществляет непосредственно контролирующий энергетический обмен в тканях. Такое усиленное потребление Т3 несомненно приведет к его функциональной недостаточности и опосредованно будет способствовать формированию сочетанной патологии СКВ и АТП. Возникает замкнутый круг: избыток количества тиреоидных гормонов в свою очередь приведет к усилению воспалительных реакций. Полученные данные о тенденции к росту уровня антитиреоидных антител, вполне вероятно, с определенной долей осторожности разрешают обговаривать возможности иммунного поражения ЩЖ при СКВ.

Заключение

Полученные результаты исследований позволяют нам сделать вывод, что всем пациентам СКВ необходимо проводить тщательный мониторинг по исследованию антител к тиреоидным гормонам (T_3 и T_4) для того, чтобы исключить у таких больных вовлечение в патологический процесс ЩЖ и для проведения своевременной коррекции в их лечении с целью предотвращения развития гипотиреоза.

Список литературы / References

1. Русанова О.А. Влияние базисной и экстракор-поральной терапии на уровень тиреоидных гормонов

и антител к ним у больных ревматоидным артритом с поражением щитовидной железы / О.А. Русанова, А.С. Трофименко, О.И. Емельянова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2021. — Т. 80, № 4. — С. 124—130. [Rusanova O.I. The influence of basic and extracorporeal therapy on the level of thyroid hormones and antibodies to them in patients with rheumatoid arthritis with thyroid pathology / O.A. Rusanova, A.S. Trofimenko, O.I. Emelyanova // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta= Bulletin of the Volgograd State Medical University. — 2021. — Vol. 80, No. 4. — P. 124—130 (in Russian)].

- 2. *Durcan L*. Managemennts trategies and futuredirections for systemic lupus erythematosus inadults / Durcan L., O *Kiriakidou M*. Systemic Lupus Erythematosus. / Kiriakidou M, Ching CL. // Ann. Intern. Med. 2020. Vol. 172, No. 11. P. 81—96.
- 3. *Liu YC*. Systemiclupuserythematosusandthyroiddisease Experience in a single medical center in Taiwan./ Lin W.Y., Tsai M.C., Fu L.S.// J. MicrobioImmunol Infect. 2019. Vol. 52, No. 3. P. 480—486.
- 4. *Lin W.Y.* Systemic lupus erythematosus and throid disease: a 10-year study. / Liu YC., Lin W.Y., Chang C.L., Fu L.S., Lin C.H., Lin H.K.//J MicrobioImmunol Infect. 2015. Vol. 48. P. 676—683.
- 5. *Luo W*. Association between systemic lupus erythematosus and thyroid dysfunction: a meta-analysis. / Luo W., Mao P, Zhang L, Yang Z. // Lupus. 2018. Vol. 27, No. 13. P. 2120—2128.
- 6. Lu L. Association of lipoproteins and thyroid hormones with cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus./ Lu L., Mader R., Kong W, Zhou K, Chen J, Hou Y, Dou H, Liang J.// J. BMC Rheumatol. 2021. Vol. 5, No. 1. P. 18.
- 7. Pan XF Patients with systemic lupus erythematosus havehiger prevalence of throid autoantibodies: a systematic review and meta-analysis./PanXF, GuJQ, ShanZY, Plos One. 2015. Vol. 10, No. 4. P. 12391.
- 8. Zhang L. Gut Microbiome and Metabolitesin Systemic Lupus Erythematosus: Link, Mechanism and Intervention. / Zhang L, Qing P, Yang H, Wu Y, Liu Y, Luo Y. // Front Immunol. 2021. Vol. 12. P. 686501.

Контакты: *Емельянова Ольга Ивановна*, Россия, 400138, Волгоград, ул. Землячки 76. E-mail: emelyanova.vlg@mail. ru, +7-903-315-69-28.

Сведения об авторах:

Емельянова Ольга Ивановна— кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3951-8985, SPIN-код: 7542-1883.

Трофименко Андрей Степанович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией клинической иммунологии. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1627-8483, SPIN-код: 4890-3630.

 $Русанова\ Ольга\ Александровна\ —$ кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7080-2442, SPIN-код: 6918-8380.

Материал поступил в редакцию 24.08.2022

Емельянова О.И., Трофименко А.С., Русанова О.А. Взаимосвязь клинических проявлений системной красной волчанки от наличия или отсутствия антител к тироксину и трийодтиронину и тиреоидной патологии // Профилактическая и клиническая медицина. — 2022. — N3 (84). — C. 98—102. DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 98

UDC: 616.5-022: 3.3.8 © North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, 2022

DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 98.eng

CORRELATION OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS FROM THE PRESENCE OR ABSENCE OF ANTIBODIES TO THYROXINE AND TRIIODOTHYRONINE AND THYROID PATHOLOGY

O.I. Emelyanova, A.S. Trofimenko, O.A. Rusanova

Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky. Russia, 400138, Volgograd, Zemlyachki street, 76

Abstract

Introduction. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic disease characterized by multiple organ involvement including thyroid gland. It couldn't be excluded that euthyroid pathology may be a consequence of immune mediated injury to the thyroid gland in systemic lupus erythematosus with the formation of autoantibodies to thyroid hormones: triiodothyronine and thyroxine (T3 and T4, respectively).

The aim of the study was to analyze the clinical manifestations of SLE, as well as manifestations of comorbid thyroid pathology, depending on the presence of serum antibodies to T3 and T4.

Materials and methods. The study included 63 patients with systemic lupus erythematosus: 41 of them were SLE patients without autothyroid pathology (ATP) and 22 SLE patients with ATP. All patients were hospitalized in a specialized department of Volgograd Municipal Emergency Hospital No. 25; 30 volunteers without identified chronic diseases were included as a control group. *Anti-*T3 and anti-T4 antibodies were measured by ELISA using magnetic sorbents.

Results. In the examined SLE patients high concentrations of antibodies to T3 and T4 were detected much more often in the presence of autothyroid pathology (ATP), than in the control group and SLE patients without thyroid damage. It was found that the most frequent clinical manifestations were skin lesions -73.6%, joints damage -92.1%, cardiovascular system disease -89.4%, nervous system disorders -36.8%.

Conclusion. The obtained study results allow to conclude that all SLE patients need to undergo the careful monitoring of antibodies to thyroid hormones (T3 and T4) in order to exclude such patients from involvement in the pathological process of the thyroid gland and for timely correction in their treatment to prevent the development of hypothyroidism.

Key words: systemic lupus erythematosus, antibodies, triiodothyronine thyroxine, magnetic sorbents.

Contacts: Olga Emelyanova, Russia, 400138, Volgograd, Zemlyachki str., 76. E-mail: emelyanova.vlg@mail.ru, +7-903-315-69-28.

Information about authors:

Olga Emelyanova — MD, PhD. Leading research fellow, Clinical immunology lab. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3951-8985, SPIN-code: 7542-1883.

Andrey Trofimenko — MD, PhD. Head of Clinical immunology lab. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1627-8483, SPIN-code: 4890-3630.

Olga Rusanova- MD, PhD. Junior research fellow, Clinical immunology lab. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7080-2442, SPIN code: 6918-8380.

Accepted 24.08.2022

Emelyanova O.I., Trofimenko A.S., Rusanova O.A. Correlation of clinical manifestations of systemic lupus erythematosus from the presence or absence of antibodies to thyroxine and triiodothyronine and thyroid pathology // Preventive and clinical medicine. — 2022. — No. 3 (84). — P. 98–102 (in Russian). DOI: 10.47843/2074-9120 2022 3 98.eng

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 строчками, 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 с нными 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 выверены. 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.