

ISSN 1997-7689

№2 (67)
2021

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru





МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru



Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-49620 от 27 апреля 2012 г.

УЧРЕДИТЕЛИ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

ООО "Группа "Ремедиум"

ИЗДАТЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл.Минина и Пожарского, 10/1
E-mail: rector@pimunn.ru

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Зав. редакцией — **Н.А. Яркова**

Литературный редактор — **О.В. Хлющева**

Корректор — **Н.Ф. Мартынова**

Художественный редактор, дизайнер,

администратор сайта — **О.А. Салмина**

Переводчик — **Е.А. Захарова**

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

603005, Нижний Новгород,
пл. Минина и Пожарского, 10/1
Приволжский исследовательский
медицинский университет
Телефон: +7 (831) 422-13-70
E-mail: medalmanac@pimunn.ru
Website: www.medalmanac.ru

Все права защищены.

Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. При перепечатке ссылка на журнал обязательна

ISSN печатной версии: 1997-7689

ISSN online-версии: 2499-9954

Подписной индекс – 33091 в

Объединенном каталоге «Пресса России». Т. 1. «Газеты и журналы»

Отпечатано в издательстве Приволжского исследовательского медицинского университета

Полиграфический участок

603104, Н. Новгород, ул. Медицинская, 5

Телефон 8 (831) 465-42-23, 465-47-02

www.kupi-medbook.ru

Выходит раз в три месяца

Цена свободная

© **МА** 2021

Заказ № 41

Дата выхода в свет 28.06.2021

Усл. печ. л. 11,62 Тираж 370 экз.



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карякин Николай Николаевич — д.м.н., ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Зам. главного редактора

Благоднарова Анна Сергеевна — д.м.н., проректор по научной работе, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Члены редколлегии

Антипенко Е.А., д.м.н., зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Баврина А.П., к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики, руководитель Центра биомедицинской статистики, организации исследований и цифровой медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Боровкова Л.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Гажва С.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, заслуженный работник высшей школы РФ, президент Нижегородской ассоциации стоматологов, член совета СТАР, член совета «Общество врачей России»

Гречканев Г.О., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Григорьева Н.Ю., д.м.н., профессор, и.о. зав. кафедрой клинической медицины ФГАУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Н. Новгород)

Дурново Е.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, директор Института стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Ковалишенин О.В., д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Кононова С.В., д.ф.н., зав. кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Макарова Е.В., д.м.н., зав. кафедрой профилактики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Паршиков В.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Стронгин Л.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Успенская О.А., д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Хрулев А.Е., к.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анисимов А.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань)

Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой профилактики внутренних болезней и общей физиотерапии ФГБУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова (Москва)

Байриков И.М., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой и клиникой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Самара)

Беленков Ю.Н., д.м.н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАН, директор Клиники госпитальной терапии им. А.А. Остроумова, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Брико Н.И., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Денисов И.Н., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой семейной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Загайнов В.Е., д.м.н., зав. кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Н. Новгород)

Иллариошкин С.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

Ишмухаметов А.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой организации и технологии производства иммунобиологических препаратов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Клеменова И.А., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Котельников Г.П., д.м.н., академик РАН, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, президент СамГМУ, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова СамГМУ (Самара)

Курцер М.А., д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Маджидова Е.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент Евроазиатской академии медицинских наук, зав. кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института (Ташкент)

Найговзина Н.Б., д.м.н., зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва)

Оганов Р.Г., д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАМН, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва)

Разумовский А.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Розин В.М., д.м.н., профессор, руководитель Университетской клиники хирургии детского возраста, директор Научно-исследовательского института хирургии детского возраста РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Сергиенко В.И., д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

Солонина А.В., д.ф.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ПГФА (Пермь)

Трошина Е.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора Центра по координации эндокринологической службы, руководитель Координационного совета НИИЦ эндокринологии, руководитель отдела терапевтической эндокринологии ЭНЦ МЗ РФ (Москва)

Фомин И.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, директор Института терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Хлынова О.В., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь)

Шахов Б.Е., д.м.н., профессор, зав. кафедрой рентгеноэндоскопической диагностики и лечения ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

Шкарик В.В., д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

The publication is registered by the Federal Service
for Supervision of Communications and Mass Media
Mass Media Registration Certificate PI No. FS
77-49620 dated April 27, 2012

FOUNDERS

Приволжский Исследовательский Медицинский Университет,
Министерство Здравоохранения Российской Федерации

Ограниченная компания "The Remedium Group"

PUBLISHER

Приволжский Исследовательский Медицинский Университет,
Министерство Здравоохранения Российской Федерации
Минин и Поздковский square, 10/1
Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation
E-mail: rector@pimunn.ru

EDITORIAL STAFF

Head Editorial **N.A. Yarkova**
Literary Editor **O.V. Khlyusheva**
Corrector **N.F. Martynova**
Artistic editor, designer,
website administrator **O.A. Salmina**
Translator **E.A. Zakharova**

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE

Приволжский Исследовательский Медицинский Университет
Минин и Поздковский square, 10/1
Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation
Phone: +7 (831) 422-13-70
E-mail: medalmanac@pimunn.ru
Website: www.medalmanac.ru

All rights reserved.

Any reproduction of published materials without
the written consent of the publisher is not allowed.
Reproducing any part of this material a reference
to the Journal is obligatory

ISSN (print) 1997-7689

ISSN (online version) 2499-9954

Subscription index of the publication
in the catalog "Press of Russia" 33091

Printed at Privolzhsky Research Medical
University Printing House
N. Novgorod, st. Medical, house 5
Phone 8 (831) 465-42-23, 465-47-02
Publication is once every 3 months
No fixed price

© **MA** 2021

Order No. 41

Publication date for the journal is 28.06.2021
Conv. printer's sheets is 11,62
Printing is 370 copies.

Reviewed scientific-practical medical journal



**MEDICAL
ALMANAC**
www.medalmanac.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Karyakin Nikolay N., MD, DSc, Rector, Privolzhsky Research Medical University

ADVISORY BOARD

Deputy Chief Editor

Blagonravova Anna S., MD, DSc, Vice-Rector for Scientific Work, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University

Advisory Board

Antipenko E.A., MD, DSc, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Privolzhsky Research Medical University

Bavrina A.P., Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Physics and Informatics, Head of the Center for Biomedical Statistics, Organization of Research and Digital Medicine, Privolzhsky Research Medical University

Borovkova L.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University

Gazhva S.I., MD, DSc, Professor, Head Department of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University

Grechkanov G.O., MD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University

Grigoryeva N.Yu., MD, DSc, Head of the Department of Clinical Medicine of the National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod

Durnovo E.A., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University

Kovalishina O.V., MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University

Kononova S.V., Doctor of Philosophy, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Privolzhsky Research Medical University

Makarova E.V., MD, DSc, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University

Parshikov V.V., MD, DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery, Privolzhsky Research Medical University

Strongin L.G., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University

Uspenskaya O.A., MD, DSc, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Privolzhsky Research Medical University

Khrulev A.E., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky Research Medical University

EDITORIAL BOARD

Anisimov A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Emergency Medicine, Disaster Medicine and Mobilization Preparation of Health Care KSMA — Branch of FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia (Kazan)

Arutyunov G.P., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Propaedeutics of Internal Diseases and General Physiotherapy Department, FSBI IN RNMU named after N.I. Pirogov (Moscow)

Bayrikov I.M., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head Department and Clinic of Maxillofacial Surgery and Dentistry FSBEI HE SamSMU Ministry of Health of Russia (Samara)

Belenkov Yu.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Hospital Therapy Clinic named after A.A. Ostroumov, Head of the Department Hospital Therapy №1 of the First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Briko N.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Denisov I.N., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Family Medicine of the First MGIMU named I.M. Sechenov (Moscow)

Zagaynov V.E., MD, DSc, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantation, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Ilarioshkin S.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Brain Research, Scientific Center of Neurology (Moscow)

Ishmukhametov A.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Organization and Production Technology of Immunobiological Preparations of the First MGIMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Klemenova I.A., MD, DSc, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)
Kotelnikov G.P., MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of RAMS, Honorary Worker of Science of the Russian Federation, President of Samara State Medical University, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov, Samara State Medical University (Samara)

Kurtser M.A., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology RNMU named after N.I. Pirogov (Moscow)

Madzhidova Y.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Euro-Asian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent)

Naygovzina N.B., MD, DSc, Head of the Department of Public Health and Health, MGIMU named after A.I. Evdokimov (Moscow)

Oganov R.G., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Federal State Budgetary Institution "State Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

Razumovsky A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Surgery, Faculty of Pediatrics RNMU named after N.I. Pirogov (Moscow)

Rozinov V.M., MD, DSc, Professor, Head of the University Hospital of Pediatric Surgery, Director of the Research Institute of Pediatric Surgery of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)

Sergienko V.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Research Institute of Physical and Chemical Medicine (Moscow)

Soloninina A.V., Doctor of Philosophy, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy of PSFA (Perm)

Troshina E.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Center for the Coordination of Endocrinology Service, Head of the Coordinating Council of the Scientific and Research Center for Endocrinology, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, ENC of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

Fomin I.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice, Director of the Institute of Therapy, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Hlynova O.V., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy PSMU named after E.A. Wagner (Perm)

Shakhov B.E., MD, DSc, Professor, Head of the Department Of X-Ray Endovascular Diagnostics And Treatment, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Shkarin V.V., MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Актуальная тема

О системном подходе к совершенствованию качества результатов медицинского образования 6

Т.В. Семенова

Actual topic

About system approach to improvement of medical education results quality 6

T.V. Semenova

Обзоры

Клещевой энцефалит в России и Европе (обзор) 13

Е.О. Утенкова, Н.А. Савиных

Ликворологические биомаркеры болезни Альцгеймера (обзор) 22

В.Н. Григорьева, К.А. Машкович

Reviews

Tick-borne encephalitis in Russia and Europe (review) 13

E.O. Utenkova, N.A. Savinykh

Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease (review) 22

V.N. Grigoryeva, K.A. Mashkovich

Оригинальные исследования

COVID-19 и сахарный диабет: особенности течения, исходы, роль воспалительных и гликемических нарушений 33

Д.В. Беликина, Т.А. Некрасова, Е.С. Малышева, Л.Г. Стронгин, Е.С. Некаева, А.В. Петров, А.А. Лавренюк, М.Л. Будкина

Идиопатический сколиоз и беременность: серия клинических наблюдений 41

А.П. Сайфуллин, А.Я. Алейник, А.В. Леонтьев, С.Г. Млявых

Original research

COVID-19 and diabetes mellitus: features of the course, outcomes, the role of inflammatory and glycemic disorders 33

D.V. Belikina, T.A. Nekrasova, E.S. Malysheva, L.G. Strongin, E.S. Nekaeva, A.V. Petrov, A.A. Lavrenyuk, M.L. Budkina

Adolescent idiopathic scoliosis and pregnancy: cases series 41

A.P. Saifullin, A. Ya. Aleinik, A.V. Leontyev, S.G. Mlyavykh

Современные методы диагностики и лечения

Индивидуальные гибридные эндопротезы для ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с перипротезной инфекцией 50

Р.О. Горбатов, А.С. Благоданова, В.Н. Митрофанов, Р.Н. Комаров, А.А. Казаков

Хирургическое лечение желчнокаменной болезни у детей 58

И.Ю. Карпова, Д.С. Стриженок, Л.Е. Егорская, В.В. Паршиков, А.Т. Егорская

Modern methods diagnosis and treatment

Individual hybrid implants for revision hip replacement in patients with periprotetic infection 50

R.O. Gorbatov, A.S. Blagodarova, V.N. Mitrofanov, R.N. Komarov, A.A. Kazakov

Surgical treatment of cholelithiasis in children 58

I.Yu. Karpova, D.S. Strizhenok, L.E. Egorskaya, V.V. Parshikov, A.T. Egorskaya

Социальные проблемы здоровья

К вопросу о расчетах территориальных нормативов на диагностические исследования для включения в программу государственных гарантий оказания населению бесплатной медицинской помощи 66

Н.Н. Карякин, И.А. Переслегина, С.И. Ермолова, В.М. Леванов

Social health problems

On the issue of calculating regional standards for diagnostic tests for inclusion into the program of state guarantees for providing free health care services to the population 66

N.N. Karyakin, I.A. Pereslegina, S.I. Ermolova, V.M. Levanov

Случай из практики

Редкий случай диагностики ксантоматоза пищевода и желудка у ребенка 9 лет73

О.С. Борискина, С.Г. Рукевич, И.Ю. Карпова, Л.А. Бакунова,
М.А. Мягчева, А.В. Писклаков

Венозные тромботические осложнения мембранозной нефропатии с нефротическим синдромом..... 79

Е.Н. Соловьянова, В.П. Носов, Л.Ю. Королева, С.А. Волкова,
Е.Н. Князева, И.А. Пасхина, А.В. Безделев

Case from practice

A rare case of diagnosis of esophageal and gastric xanthomatosis in a 9-year-old child73

O.S. Boriskina, S.G. Rukevich, I.Yu. Karpova, L.A. Bakunova,
M.A. Myagcheva, A.V. Pisklakov

Venous thrombotic complications of membranous nephropathy with nephrotic syndrome 79

E.N. Solovyanova, V.P. Nosov, L.Yu. Koroleva, S.A. Volkova,
E.N. Knyazeva, I.A. Paskhina, A.V. Bezdelev

В помощь исследователю

Наблюдательные эпидемиологические исследования и особенности представления результатов в научном отчете..... 83

А.П. Баврина, Н.В. Саперкин

To help the researcher

Observational epidemiological studies and features of the presentation of findings in a scientific report 83

A.P. Bavrina, N.V. Saperkin

Знаменательные даты

К юбилею 90

Коллектив кафедры акушерства и гинекологии

Verba docent, exempla trahunt // Слова учат, примеры влекут 92

Е.А. Чижова, И.Л. Шливко, И.А. Клеменова

Незабываемая встреча (к 110-летию со дня приезда И.И. Мечникова в Нижний Новгород) 95

Е.А. Чижова, Н.А. Кустова

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

О СИСТЕМНОМ ПОДХОДЕ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ КАЧЕСТВА РЕЗУЛЬТАТОВ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УДК 614.2:378

14.02.03 — общественное здоровье и здравоохранение

Поступила 14.04.2021

Т. В. Семенова

Министерство здравоохранения Российской Федерации (Москва)

Анализируются проблемы с обеспечением медицинских организаций квалифицированными медицинскими кадрами. Для преодоления данных трудностей предлагается научный аппарат эвалюации. Рассматриваются уровни проведения эвалюации и основные ее этапы. Для практического применения итоговой эвалюации выделяется первичная аккредитация выпускников медицинских вузов, для которой вводится совокупность сбалансированных показателей, определяющих направления оценочной деятельности в эвалюации. Сделан вывод о высоком потенциале эвалюации для проведения аналитической работы по развитию системного подхода к совершенствованию качества медицинского образования.

Ключевые слова: аккредитация; качество; медицинское образование; эвалюация.

ABOUT SYSTEM APPROACH TO IMPROVEMENT OF MEDICAL EDUCATION RESULTS QUALITY

T. V. Semenova

Ministry of Health Care of Russian Federation, Moscow

The problems of provision of health organizations with qualified health care workers are analyzed. A scientific evaluation apparatus is proposed. The levels of the evaluation and its main stages are highlighted. For the practical application of the final evaluation, primary accreditation of graduates of medical universities is allocated, a set of balanced indicators determining the directions of evaluation activities in evaluation is introduced. The conclusion is made about the high potential of evaluation for carrying out some analytical work on the development of a systematic approach to improving the quality of medical education.

Key words: accreditation; quality; medical education; evaluation.

ВВЕДЕНИЕ

В государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (утв. постановлением Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 г. № 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации») в 2018 г. был внесен ряд изменений (распоряжение Правительства Российской Федерации от 13 октября 2018 г. № 2211-р «О внесении изменений в перечень государственных программ Российской Федерации»). В частности, в ее состав был введен Национальный проект «Здравоохранение», включающий 8 федеральных проектов, среди них — проект «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами» [1]. Его реализация, рассчитанная на период до 2024 г., предполагает ликвидацию кадрового дефицита в медицинских организациях и предусматривает проведение комплекса работ:

- определение кадровой потребности в медицинских работниках;
- укомплектование медицинских организаций необходимым числом квалифицированных медицинских работников;
- организацию подготовки и трудоустройства молодых специалистов сферы здравоохранения;
- развитие системы непрерывного медицинского образования;
- разработку и внедрение эффективных механизмов закрепления специалистов здравоохранения в государственных и муниципальных медицинских организациях, в том числе мер материального и нематериального поощрения;
- развитие системы объективной оценки уровня квалификации медицинских работников.

Сравнение итогов выполнения этих работ на конец 2020 г. с плановыми значениями федерального проекта свидетельствует о ряде достижений. Численность врачей и средних медицинских работников в медицинских организациях, находящихся в ведении Минздрава России, органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья и муниципальных образований, в 2020 г. составила 557,3 тыс. и 1197,7 тыс. специалистов соответственно. Не менее 233,4 тыс. специалистов допущено к профессиональной деятельности через процедуру аккредитации. Число специалистов, совершенствующих свои знания в рамках системы непрерывного медицинского образования, в том числе с использованием портала непрерывного медицинского образования, составило не менее 1494 тыс. человек.

На конец 2020 г. разработано не менее 4000 интерактивных образовательных модулей с учетом порядков оказания медицинской помощи, клинических рекомендаций и принципов доказательной

медицины. Обеспечены индивидуальные образовательные траектории по интерактивным образовательным модулям и техническая поддержка интернет-портала непрерывного медицинского образования (edu.rosminzdrav.ru) (далее — портал НМО), в том числе для создания и размещения новых образовательных модулей. Функционирует не менее 114 аккредитационно-симуляционных центров. Определены контрольные цифры приема по специальностям и направлениям подготовки высшего и среднего профессионального образования на 2021 г. с учетом текущей потребности в медицинском персонале всех категорий и квалификаций.

Проведена значительная работа по развитию системы аккредитации специалистов здравоохранения. В том числе осуществлены актуализация фонда оценочных средств и методическое сопровождение процедур аккредитации, созданы стандарты качества инструментария и процедур системы аккредитации. Масштабируется работа по развитию репетиционного тестирования в режиме on-line. Обеспечена поддержка работоспособности и развития подсистемы «Аккредитация специалистов» на базе портала НМО.

Несмотря на многочисленные позитивные изменения и достижения в работе по выполнению федерального проекта, наметились и определенные проблемы. В частности, прием в ординатуру по отдельным специальностям не обеспечивает полного покрытия текущего выбытия врачебных кадров. Заявленная органами исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации потребность в целевом приеме в вузы нередко в разы ниже дефицита врачей по соответствующим должностям. Некоторые проблемы имеют явные причины. Например, отток из сферы медицинских работников старших возрастов, увеличивший дефицит кадров в 2020 г., был связан с пандемией новой коронавирусной инфекции.

Другие проблемы не имеют явной причинно-следственной связи с результатами выполнения федерального проекта, поэтому степень влияния их на эффективность работы по обеспечению медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами нуждается в исследовании. К числу таких проблем относятся факторы, влияющие на трудовую мобильность и ротацию медицинских кадров, на совершенствование профессиональных компетенций медицинских кадров и качество подготовки выпускников медицинских вузов по основным образовательным программам. Все они в силу своей латентной природы требуют системного анализа для выявления эффекта их воздействия на результаты реализации задач федерального проекта.

Необходимость масштабной аналитической рабо-

ты связана и с тем, что количественные итоги выполнения мероприятий по федеральному проекту не в полной мере характеризуют качество подготовки кадров, лежащее в основе высокой квалификации специалистов здравоохранения. Обеспечение системы здравоохранения квалифицированными кадрами не предполагает простого увеличения их численности за счет наращивания объемов подготовки специалистов в медицинских вузах. Эффективно обеспечить доступность и качество медицинской помощи могут позволить разрабатываемые и внедряемые инновационные организационно-методико-логистические схемы — возможность их применения базируется, в первую очередь, на подготовке специалистов, обладающих требуемыми компетенциями. Таким образом, необходимо повышение качества подготовки каждого специалиста, основанное на выявлении точек роста квалификации и динамики изменений подготовки на всех этапах его развития, от поступления в вуз до завершения обучения в системе непрерывного медицинского образования.

В основу такой аналитической работы может быть положен аппарат эвалюации, предлагающий подходы для комплексного оценивания процесса и результатов выполнения программ и проектов, охватывающий широкие области систем управления, выявляющий причинно-следственные связи и дающий основания для принятия стратегических и тактических решений в управлении качеством медицинского образования.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

Прямой перевод термина «эвалюация» как оценивание не имеет смысла, поскольку в русском языке нет аналогов этого термина. В общем случае в трактовку термина «эвалюация» принято включать спектр процессов и результатов оценочно-аналитической и прогностической деятельности по системному исследованию ценности и позитивности реализации программ и проектов в сфере политики, управления, медицины, юриспруденции, экономики, образования.

Эвалюация как научное направление и практическая сфера контрольно-оценочной деятельности сформировалась в США примерно в 70–80-е годы XX в., когда в условиях демократического общества было необходимо убедиться в эффективности расходования средств, принятия решений и эффективности реализации различных инноваций [2]. Практически в каждом штате США создан институт эвалюации, который принимает заказы на проведение независимой экспертизы на основе количественных и качественных методов анализа, используя научно обоснованные методы сбора данных, в первую очередь, аппарат теории измерений в социальных науках.

В России впервые упоминание об эвалюации появилось в коллективной монографии Новгородского университета им. Ярослава Мудрого, а впоследствии теоретические основы эвалюации нашли свое развитие в работах исследователей в экономике, управлении и образовании [3]. В частности, в 2014 г. вопросы образовательной эвалюации были освещены в монографии М.В. Гуськовой «Основы эвалюации в совершенствовании управления качеством образования» [4].

Обобщенный характер трактовки термина «эвалюация» подразумевает возможность многообразия сфер приложения ее научного аппарата в образовании. Например, эвалюация для анализа результатов протекания процесса обучения и его коррекции. Либо эвалюация для проведения внутренней экспертизы и коллективной самооценки. Либо эвалюация как оценочно-аналитический аппарат для совершенствования образовательной и кадровой политики. И наконец, на самом обобщенном уровне, эвалюация как инструментальный для анализа процесса и результатов реализации федеральных и региональных проектов в образовании. В целом, проведение эвалюации в медицинском образовании позволит получить информацию, которая будет способствовать непрерывному совершенствованию различных процессов и на этапе реализации, и на этапе завершения проектов или программ. По результатам эвалюации можно спрогнозировать непредвиденные последствия выполнения проектов или программ, как позитивные, так и негативные, которые вне проведения эвалюации могут быть лишь предметом субъективных суждений.

Специалисты выделяют два основных уровня осуществления эвалюации. Один из них нацелен на анализ процесса и результатов выполнения программ, а другой — проектов, входящих в состав программ в тех случаях, если программы включают совокупность проектов. Как правило, программа предполагает, что основная цель ее осуществления может быть достигнута благодаря реализации ряда дискретных проектов. Соответственно, выполнение программной эвалюации распадается на совокупность проектных эвалюаций. Возможно более мелкое дробление — на отдельные задачи внутри проектов и проведение эвалюации отдельных задач с последующей интеграцией результатов в рамках проектной эвалюации.

Данные эвалюации анализируются на протяжении некоторого временного периода, в течение которого выполнение программной эвалюации носит отсроченный характер, а проектные эвалюации являются первоочередными, направленными на текущие действия по каждому проекту. Эти данные обеспечивают информацию для корректировки проектов, отслеживания хода их выполнения и оценки соответствия

их результатов целям выполнения [2]. Применительно к структуре, сложившейся в России в сфере развития здравоохранения, можно говорить о государственных программах и совокупности проектов как национального, так и федерального или регионального уровней с возможной детализацией проектов до уровня отдельных задач.

В процессе проведения эвалюации обычно выделяют ряд наиболее типичных этапов действий:

- определение цели эвалюации и выбор ее фокусов;
- описание оцениваемых переменных и факторов влияния на них;
- определение круга заинтересованных лиц (пользователей) в результатах эвалюации;
- описание ограничений, влияющих на проведение эвалюации;
- определение круга вопросов, которые предстоит решить с помощью эвалюации;
- выбор логической модели эвалюации и инструментария для ее проведения в соответствии с моделью;
- разработка плана управления эвалюацией;
- проведение эвалюации;
- анализ, интерпретация и использование результатов эвалюации.

Как правило, в эвалюации применяют логические модели, которые схематично представляют процесс выполнения проекта и включают возможные проблемы, нуждавшиеся в анализе. В простейшем случае логические модели содержат три главных компонента: входные данные, участников выполнения программы и ожидаемые результаты. В более сложных случаях в составе моделей указывают причинно-следственные связи, отображающие взаимодействие компонентов [4].

Основной составляющей процесса эвалюации являются оценочные процедуры и инструментарий, который обеспечивает как количественные, так и качественные данные. Для сбора количественных данных обращаются к аппарату теории измерений, а качественные данные получают с помощью экспертов.

Данные первого рода тщательно анализируются для оценивания надежности и валидности, поскольку на их основе по результатам эвалюации будут приниматься управленческие решения для коррекции процесса осуществления программы и подведения итогов ее выполнения.

Для данных второго рода широко применяется кодирование — операции, посредством которых качественные данные разделяют, концептуализируют и снова соединяют для регистрации. При регистрации выполняются кодирование свойств объектов и подсчет их количества внутри отдельных групп, в которые объекты попадают по наличию или отсутствию определенного свойства, представляющего

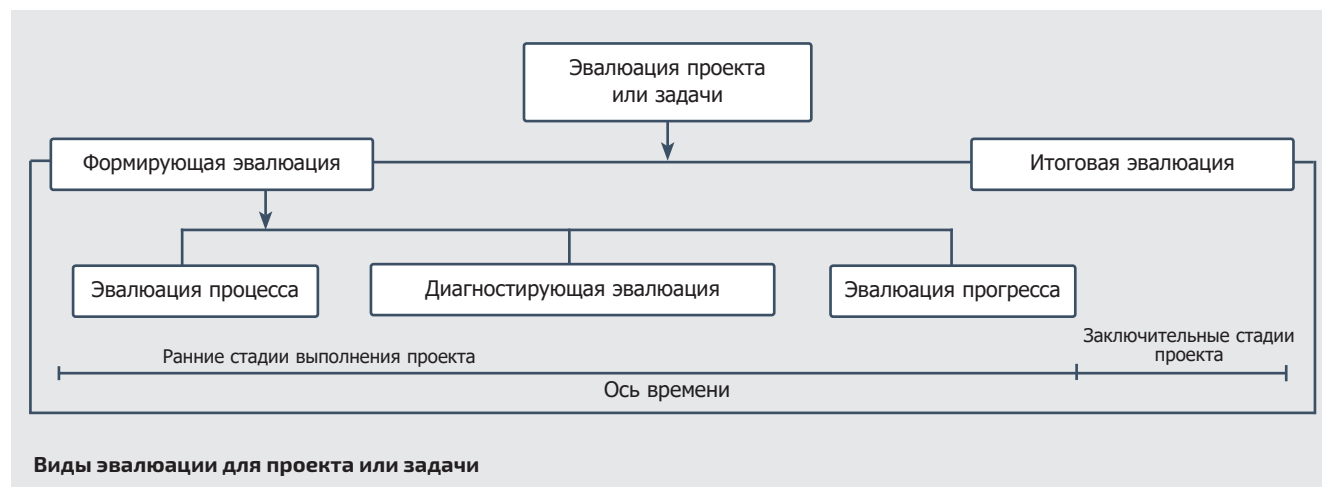
интерес при проведении эвалюации. В других случаях при анализе качественных данных применяется ранжирование, предназначенное для расположения собранных данных в определенной последовательности (по убыванию или нарастанию закодированных свойств) и последующего определения места каждого объекта в этом ряду.

В целом, современный аппарат эвалюации предполагает обязательное использование сочетания количественных и качественных данных, подкрепленное адекватным математико-статистическим аппаратом для обработки, анализа и интерпретации данных в целях принятия обоснованных управленческих решений по программам или проектам [5]. В частности, эвалюация процесса и результатов аккредитации специалистов здравоохранения позволит отказаться от суженного использования ее данных исключительно для принятия аккредитационных решений и перейти к масштабному анализу данных в целях совершенствования качества подготовки специалистов здравоохранения, от момента поступления будущих специалистов в медицинские вузы до момента завершения их обучения в системе непрерывного медицинского образования [6].

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ

В соответствии с выстроенной структурой в России проведение эвалюации Национального проекта «Здравоохранение» можно разложить на ряд направлений работ по отдельным федеральным проектам, которые, в свою очередь, детализируются до уровня эвалюации отдельных задач. В частности, в рамках федерального проекта «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами» выделяется 6 задач, среди которых для данного обсуждения интерес представляет задача «Внедрение системы независимой оценки квалификации медицинских работников», решаемая с помощью аккредитации специалистов здравоохранения.

Разбивка этой задачи на более мелкие компоненты в соответствии с видами аккредитации позволяет говорить об эвалюации первичной аккредитации, первичной специализированной аккредитации и периодической аккредитации [7]. Для каждого вида аккредитации можно выделить формирующую (текущую) эвалюацию и итоговую эвалюацию (см. рисунок). Формирующая эвалюация включает анализ информационной безопасности и корректности процедур аккредитации, качества используемых материалов, проблем и прогресса развития работ по выполнению задач аккредитации. Итоговая эвалюация предназначена для анализа результатов аккредитации, их интерпретации в различных целях, выявления позитивных или негативных изменений, вызванных аккредитацией,



Сбалансированные показатели эвлюации первичной аккредитации и факторы, влияющие на их оценку

Уровни анализа показателей	Группа сбалансированных показателей эвлюации для анализа аккредитации и ее эффектов	Дополнительные и контекстные факторы, влияющие на оценки показателей
Федеральный	Доля выпускников медицинских вузов, допущенных к профессиональной деятельности через процедуру первичной аккредитации. Динамика изменения количества выпускников, не прошедших аккредитацию с первого (второго) раза. Количество открытых аккредитационно-симуляционных центров. Число актуализированных и утвержденных профессиональных стандартов для специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием. Число актуализированных ФГОС в соответствии с требованиями утвержденных профессиональных стандартов. Количественные характеристики закупок недостающего оборудования для дооснащения симуляционных центров образовательных и научных организаций. Объемы годичного финансирования системы аккредитации	Социально-экономические и демографические характеристики регионов, где расположены вузы, динамика изменения контрольных цифр приема
Отраслевой	Оценки профессиональной готовности выпускников к выполнению трудовых функций профессиональных стандартов. Экспертные оценки качества содержания инструментария, используемого в аккредитации. Количественные и качественные оценки надежности и валидности результатов аккредитации. Результаты проверок информационной безопасности процедур аккредитации. Экспертные оценки интенсивности внедрения инновационных форм в оценочный инструментарий для аккредитации. Данные по требованиям профессиональных стандартов и ФГОС, которые систематически оказываются слабо освоенными выпускниками. Результаты анализа обоснованности выбора порогового балла для различных этапов первичной аккредитации	Оценки качества образовательных программ, экономическая характеристика отрасли, интенсивность ее развития в регионах расположения вузов
Вузовский	Оценки эффективности деятельности вуза в сфере совершенствования качества образования на основе сравнения результатов аккредитации по годам. Результаты анализа качества образовательных программ для их совершенствования	Результаты итоговой государственной аттестации выпускников, характеристики преподавательского состава, размеры групп студентов, характеристики материально-технической оснащенности учебного процесса, расходы на учебные материалы, библиотечные фонды и т. д.
Личностный уровень выпускника	Оценки индивидуальных достижений выпускника для построения индивидуальной образовательной траектории в системе непрерывного медицинского образования после окончания вуза	Социальная характеристика условий проживания, частота использования библиотечных фондов, характеристика участия в общественной жизни вуза, уровень владения компьютерными технологиями, характеристика отношений с одноклассниками и преподавателями и т. д.

в первую очередь, в контексте их влияния на динамику роста квалификации специалистов здравоохранения.

Непосредственно для целей данной статьи в рамках эвалюации задачи по внедрению системы независимой оценки квалификации медицинских работников интерес представляет итоговая эвалюация первичной аккредитации, поскольку именно она предоставляет информацию, являющуюся основой для совершенствования качества результатов обучения выпускников медицинских вузов [7].

В рамках системного подхода к анализу информации первичной аккредитации на основе итоговой эвалюации сначала необходимо выделить совокупность оцениваемых показателей, составить их описание и предусмотреть ряд факторов с целью оценивания их влияния на показатели. В том случае, когда в эвалюации используются количественные методы, роль показателей выполняют переменные измерения. При качественном анализе показатели носят описательный характер [8].

В таблице представлена совокупность сбалансированных показателей для эвалюации первичной аккредитации, допускающих как количественные, так и качественные оценки. При структурировании совокупности показателей в качестве первого основания был выбран уровень анализа оценок по показателям, а вторым основанием послужили следующие характеристики:

- показатели динамики изменения количества аккредитуемых;
- показатели динамики изменения результатов, демонстрируемых аккредитуемыми;
- показатели качества инструментария, процедуры и результатов аккредитации;
- характеристики интенсивности инноваций при аккредитации;
- объемы вложений в аккредитацию;
- уровень эффективности управленческой деятельности в аккредитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, представленный перечень показателей не может быть задействован одновременно в итоговой эвалюации первичной аккредитации. Он задает основные направления многолетней аналитической работы по развитию системного подхода к анализу результатов аккредитации в целях совершенствования качества медицинского образования. На первом этапе после выделения первоочередной совокупности показателей для анализа требуется построить логическую модель эвалюации, определить круг заинтересованных пользователей в результатах эвалюации, выбрать инструментарий и описать ограничения, влияющие на проведение эвалюации.

Эвалюация должна дополнять анкетирование,

предоставляющее информацию о контекстных факторах, которые влияют на качество медицинского образования. Анализ и интерпретация всей этой информации, проведенные на основе методологии и методик эвалюации, обеспечат адекватные позитивные изменения на пути совершенствования качества подготовки специалистов здравоохранения.

В целом, проведение эвалюации, охватывающей все виды аккредитации, позволит получить ответ на главные вопросы. В какой степени реализуются заявленные цели аккредитации, направленные на позитивные изменения в работе по обеспечению медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами? Оказывает ли введение аккредитации позитивное влияние на рост квалификации специалистов здравоохранения? Какие компоненты системы аккредитации были наиболее эффективными, поскольку привели к наиболее заметным запланированным результатам, и какие ее компоненты нуждаются в усовершенствовании?

Таким образом, системный подход к анализу данных аккредитации, основанный на эвалюации, позволит получить важнейшую информацию для принятия обоснованных стратегических решений по дальнейшему совершенствованию квалификации специалистов здравоохранения.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Национальный проект «Здравоохранение». Федеральный проект «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами». URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooхранenie/kadry>. Natsional'nyy proekt "Zdravookhranenie". Federal'nyy proekt "Obespechenie meditsinskikh organizatsiy sistemy zdravookhraneniya kvalifitsirovannymi kadrami" [National project "Healthcare". Federal project "Providing medical organizations of the healthcare system with qualified personnel"]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravooхранenie/kadry>.
2. Patton M.Q. *Utilization-focused evaluation: the new century text*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications Inc.; 2004.
3. Гавриков А.Л., Зайченко О.М., Орлов О.С., Певзнер М.Н., Шерайзина Р.М. *Педагогическое образование в университете. Контекстно-биографический подход: монография*. Великий Новгород; 2001. Gavrikov A.L., Zaychenko O.M., Orlov O.S., Pevzner M.N., Sheraizina R.M. *Pedagogicheskoe obrazovanie v universitete. Kontekstno-biograficheskiy podkhod: monografiya* [Pedagogical education at the university. Context-biographical approach: monograph]. Veliky Novgorod; 2001.
4. Гуськова М.В. *Основы эвалюации в совершенствовании управления образованием: монография*. М.: ИНФРА-М; 2014. Gus'kova M.V. *Osnovy evalyuatsii v sovershenstvovanii upravleniya obrazovaniem: monografiya* [Fundamentals of evaluation in improving education management: monograph]. Moscow: INFRA-M; 2014.

5. Кляйнманн М. *Ассессмент-Центр: современные технологии оценки персонала*. Перевод с нем. Бондарь Н. Харьков: Гуманитарный Центр; 2004. Klyaynmann M. *Assessment-Tsentr: sovremennye tekhnologii otsenki personala* [Assessment Center: modern technologies for personnel assessment]. Bondar N. (translator). Kharkiv: Gumanitarnyy Tsentr; 2004.

6. Semenova T., Sizova S., Chelyshkova M., Dorozhkin E., Malygin A. Fairness and quality of data in healthcare professionals' accreditation. *MJLTM* 2017; 7(9): 568–579. URL: <http://mjltm.org/article-1-72-en.pdf>.

7. *Оценка профессиональной готовности специалистов в системе здравоохранения*. Под ред. Т.В. Семеновой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. *Otsenka professional'noy gotovnosti spetsialistov v sisteme zdravookhraneniya* [Assessment of professional readiness of specialists in the health care system]. Semenova T.V. (editor). Moscow: GEOTAR-Media; 2019.

8. Семенова Т.В., Сизова Ж.М., Найденова Н.Н., Звонников В.И., Малахова Т.Н., Литвинова Т.М. Интерпретация результатов аккредитации в контексте совершенствования качества медицинского образования. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2020; 15(3): 429–434. Semenova T.V., Sizova Zh.M., Naydenova N.N., Zvonnikov V.I., Malakhova T.N., Litvinova T.M. Interpretation of accreditation results in the context of improving the quality of medical education. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2020; 15(3): 429–434.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Т.В. Семенова, заместитель министра здравоохранения Российской Федерации.

Для контактов: Семенова Татьяна Владимировна,
e-mail: SemenovaTV@rosminzdrav.ru

КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ В РОССИИ И ЕВРОПЕ (ОБЗОР)

УДК 616.98:578.833.26

14.01.09 — инфекционные болезни; 14.00.30 — эпидемиология

Поступила 14.05.2021

Е. О. Утенкова, Н. А. Савиных

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Киров

Представлено сравнение эпидемиологии и клиники клещевого энцефалита в России и европейских странах. В последние десятилетия ареал обитания клещей значительно расширился и на территории Европы появились новые субтипы вируса клещевого энцефалита. Сегодня в некоторых европейских странах заболеваемость клещевым энцефалитом превышает таковую в России. В некоторых странах, где раньше не регистрировалась эта инфекция, появляются первые случаи заболевания. Все больше встречается тяжелых форм и больных с остаточными явлениями после перенесенной инфекции. Как в России, так и в европейских странах до сих пор недостаточен охват прививками против клещевого энцефалита. Регистрируются случаи заболевания привитых, что связывают с нарушением схем вакцинации, преклонным возрастом пациентов, состоянием иммунитета, свойствами и дозами вируса. Рост заболеваемости и распространение очагов клещевого энцефалита на территории Евросоюза объясняют изменениями климата, увеличением числа клещей и их прокормителей, миграцией перелетных птиц, а также недостаточной вакцинопрофилактикой данной инфекции в большинстве стран.

Ключевые слова: клещевой энцефалит; Россия; Европа; клиника; эпидемиология; вакцинация.

TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN RUSSIA AND EUROPE (REVIEW)

E. O. Utenkova, N. A. Savinykh

Kirov State Medical University, Kirov

Comparison of epidemiology and clinical features of tick-borne encephalitis in Russia and European countries is presented. In recent decades, the range of ticks has expanded significantly and new subtypes of tick-borne encephalitis virus have appeared in Europe. Today, in some European countries, the incidence of tick-borne encephalitis exceeds that in Russia. In some countries where this infection has not been previously reported, the first cases of the disease appear. More and more severe forms and patients with residual effects after an infection are found. Both in Russia and in European countries, coverage with vaccinations against tick-borne encephalitis is still insufficient. The cases of the vaccinated patients are recorded, they are associated with a violation of the vaccination regimen, the advanced age of patients, the state of immunity, the properties and doses of the virus. The increase in the incidence and spread of foci of tick-borne encephalitis in the European Union is explained by climate change, an increase in the number of ticks and their hosts, migration of birds, as well as insufficient vaccine prevention of this infection in most countries.

Key words: tick-borne encephalitis; Russia; Europe; clinic; epidemiology; vaccination.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение клещевого энцефалита (КЭ), одной из самых опасных клещевых инфекций, началось в 30-е годы двадцатого века. Тогда же приступили к разработке первых вакцин против КЭ. Со временем были описаны эпидемиология и клиника заболевания, разработаны принципы лечения и диагностики. С появлением первых вакцин казалось, что проблема этого природно-очагового заболевания скоро будет решена. Между тем, в начале XXI века КЭ является все такой же серьезной проблемой для врачей и ученых, и значение данной инфекции не только не уменьшилось, но даже, как показывает статистика, возросло.

В начале изучения инфекции предполагалось, что она эндемична только для России. Вскоре выяснилось, что КЭ встречается как в Азии, так и в Европе. Сегодня ученые разных стран описывают изменения в эпидемиологии КЭ, и следует говорить о том, что заболевание становится общеевропейской проблемой, а может быть, и общемировой.

Целью данного обзора явилось сравнение эпидемиологии и клиники клещевого энцефалита в России и европейских странах.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ ОЧАГОВ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Клещевой энцефалит в России встречается в зоне тайги. Самая высокая заболеваемость регистриру-

ется в Сибирском и Уральском регионах [1]. В последние годы отмечается распространение клещевого энцефалита за границы его обычного ареала. Заболевание появляется в тех регионах, где его раньше не встречали [2].

Аналогичные изменения описывают и в Европе. Сегодня в странах, которые считались свободными от КЭ, все чаще обнаруживают антитела к вирусу в крови разных животных. Так, в Нидерландах в 2010 г. были выявлены антитела к вирусу КЭ в крови косуль и выделен вирус из клещей. А уже в 2016 г. диагностирован первый местный случай КЭ у человека [3]. Сегодня говорят уже о широком распространении вируса КЭ на территории страны [4]. В Дании КЭ до сих пор регистрировался только на одном из островов. Но в 2019 г. больные КЭ появились на севере страны, на границе с Норвегией [4]. В 2019 г. в Великобритании в клещах обнаружен вирус КЭ, хотя до сих пор страна считалась свободной от данного заболевания [5]. Юг Европы эта проблема также не обошла. В Испании и Турции в крови животных впервые обнаружены антитела к вирусу КЭ [6, 7]. Франция сообщает о росте числа заболевших и распространении КЭ по территории страны [8–10].

Все эти факты заставляют врачей и ученых серьезнее относиться к проблеме КЭ и поднимать вопрос о вакцинопрофилактике не только среди групп риска, но среди всего населения.

Рост заболеваемости и распространение очагов КЭ на территории Евросоюза связывают с изменени-

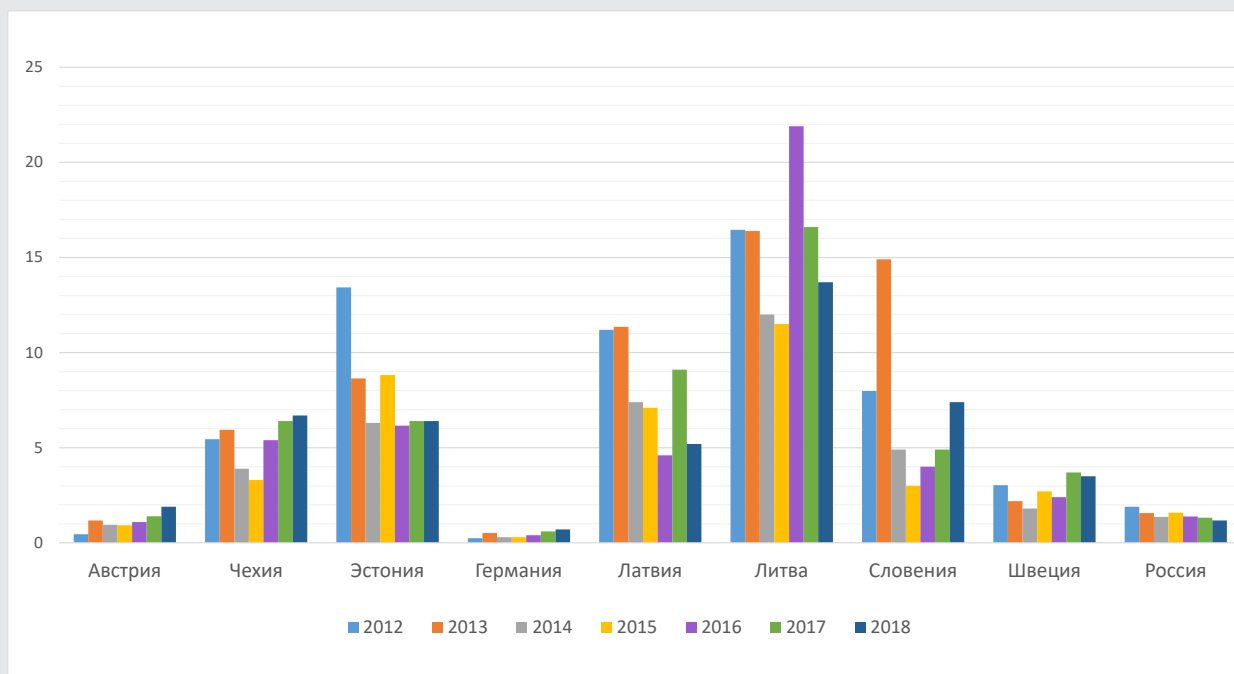


Рис. 1. Заболеваемость клещевым энцефалитом на 100 000 населения в России и некоторых странах Европы

ями климата, увеличением числа клещей и их прокормителей, с миграцией перелетных птиц, а также с недостаточной вакцинопрофилактикой данной инфекции в большинстве стран [3, 4, 11–14].

Если сравнивать заболеваемость КЭ в разных странах, то можно заметить, что Россия давно не является страной с самой высокой заболеваемостью (рис. 1). В лидеры вышли такие государства, как Литва, Латвия, Эстония, Чехия и Словения [15]. Кроме того, появились страны, где заболеваемость хоть и не высока, но имеет тенденцию к росту. Яркий пример — Австрия, Германия и Швеция [13, 16, 17].

В России сегодня заболеваемость КЭ в разных регионах меняется по-разному. Так, в Центральном регионе она имеет тенденцию к снижению. Но в то же время регистрируются случаи КЭ в ранее не эндемичных областях. Например, в Московской области [18]. Рост заболеваемости КЭ отмечают на Севере России, что объясняют климатическими, антропогенными и экологическими изменениями [19].

На территории России циркулируют сибирский, дальневосточный и европейский субтипы вируса КЭ. Переносчиками являются *I. persulcatus* и *I. ricinus*. В Европе преобладают клещи *I. ricinus*, которые до последнего времени переносили европейский субтип. В последние годы на территории Европы стали обнаруживать дальневосточный и сибирский субтипы вируса [20, 21]. Этот факт весьма беспокоит европейских врачей и ученых, так как данные субтипы связывают с более тяжелым течением заболевания.

Большинство случаев КЭ в Европе регистрируется с мая по октябрь, но 1,2% приходится на декабрь–март [15]. На территории России в разных регионах и в разные годы первые случаи КЭ у людей появляются в апреле–мае, последние — в конце сентября [2, 22, 23]. Различия в сезонности заболевания можно объяснить климатическими условиями на территории стран Европы и в России.

ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА И КОНТИНГЕНТЫ ЗАБОЛЕВШИХ

Основной путь заражения КЭ в России — трансмиссивный. Алиментарный путь в разные годы встречался с разной частотой, но сегодня составляет не более 7% от общего числа случаев [18, 23, 24]. Возможно, это связано с тем, что в России чаще употребляют коровье молоко, чем козье или овечье. Между тем, коровье молоко наименее опасно в плане заражения КЭ [25, 26]. В Европе многие фермерские хозяйства содержат коз и овец, а также продают непастеризованное молоко этих животных приверженцам здорового образа жизни. Результатом являются периодические вспышки КЭ, связанные с употреблением козьего и овечьего молока [27–31]. В Норвегии, в ходе обследования коров в фермерских хозяй-

ствах, антитела в крови животных были выявлены в 88,2% случаев. Данный факт был расценен как опасность заражения алиментарным путем при употреблении непастеризованного коровьего молока в Норвегии [32].

В России на протяжении многих лет среди заболевших преобладают мужчины трудоспособного возраста [2, 18, 19, 33]. Как правило, большинство не имеет прививок. Заболеваемость КЭ среди детей в последние годы снижается, что обусловлено увеличением доли привитых среди них [33, 34]. Среди больных КЭ в большинстве стран Европы также преобладают мужчины, но в последнее время чаще стали болеть лица старшего возраста [15, 16, 19, 35–37]. Этот факт объясняют наличием свободного времени и возможностью проводить его на свежем воздухе. Кроме того, исследования, проведенные в разных странах, показали, что людям пожилого и старческого возраста для достижения достаточного иммунитета против КЭ необходима дополнительная ревакцинация [38–40], что связано с возрастными особенностями иммунитета. Поэтому даже привитые по общей схеме лица старшего возраста могут заболеть КЭ. Дети в европейских странах болеют гораздо реже взрослых [41, 42]. Как и в России, среди заболевших преобладают школьники [15, 41, 43].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Принято считать, что наиболее тяжело КЭ протекает в России. Но сегодня эпидемиология и клиника КЭ в нашей стране претерпевают изменения. Во-первых, в последние годы отмечается тенденция к снижению заболеваемости КЭ [2]. Кроме того, в разных регионах России происходит изменение соотношения клинических форм. Дальний Восток и Сибирь сообщают об уменьшении числа очаговых форм и увеличении лихорадочных [43, 44]. При этом очаговые формы нередко протекают тяжелее, чем раньше [44]. А в регионах Центрального федерального округа очаговых форм становится больше, на фоне снижения количества менингеальных форм [18]. Растет доля очаговых форм и на северо-западе России [23].

В большинстве европейских стран лихорадочную форму не относят к КЭ. В литературе описывают только менингеальную и очаговые формы данного заболевания. В связи с этим сложно сравнивать спектр клинических форм КЭ, которые встречаются в России и других странах. Тем не менее, на рисунке 2 видно, что этот спектр значительно отличается даже в разных европейских странах [16, 20, 35, 45, 46]. В странах с высокой заболеваемостью за последние 20 лет очаговые формы встречаются даже чаще, чем в России.

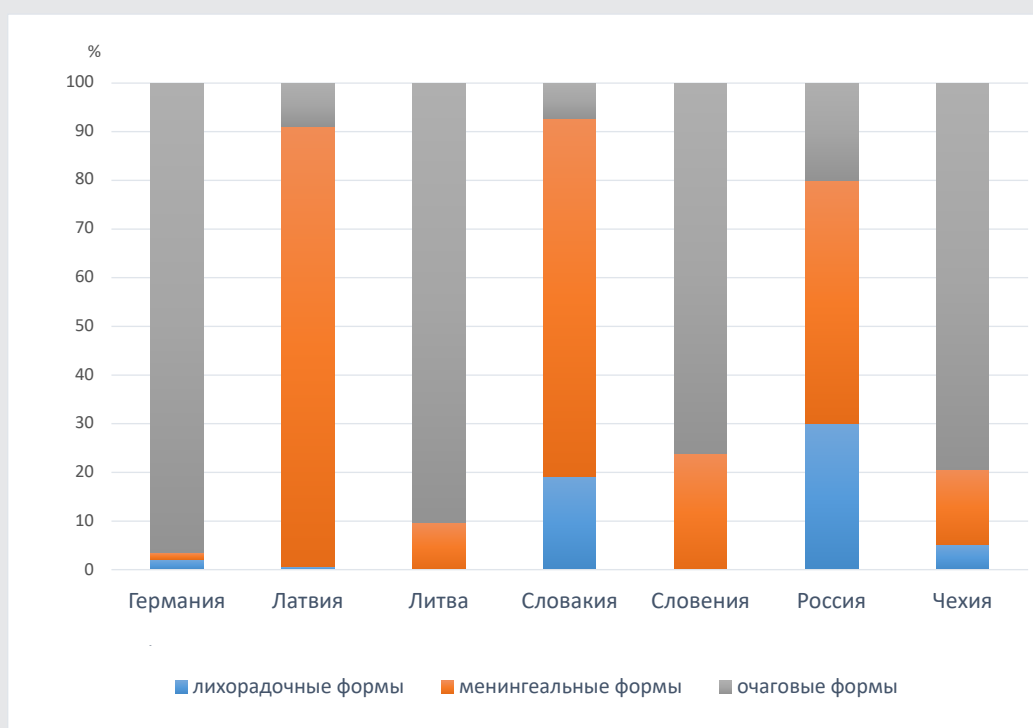


Рис. 2. Соотношение клинических форм клещевого энцефалита в разных странах

ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОСТАТОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Несмотря на все усилия медиков, в России летальность от КЭ колеблется от 1,1% в Приволжском ФО до 17,5% на Дальнем Востоке [1, 47]. У умерших выделяют сибирский и дальневосточный субтипы вируса КЭ [22]. Умирают непривитые и, в редких случаях, привитые частично [18, 33, 47].

Доля развития остаточных явлений также варьирует в зависимости от региона. В Восточной Сибири остаточные явления развиваются у 11% перенесших КЭ. При этом среди больных полиомиелитической формой они встречаются в 100% случаев и проявляются различными парезами и параличами [44]. Развитие парезов и параличей после перенесенной очаговой формы КЭ описывают у взрослых и детей на всей территории России [48–50]. Развитие хронических форм КЭ также описывают как на западе, так и на востоке страны [48–51]. У детей чаще развивается эпилепсия Кожевникова, а у взрослых — боковой амиотрофический синдром [51]. Согласно литературным данным, процент развития хронических форм КЭ в стране колеблется от 3 до 11% [52].

Летальность от КЭ в странах Евросоюза значительно ниже. В Польше — 1–4% [53, 54], в Литве — 0,7% [35], в Чехии — 0,55% [55], в Германии — 1,5–3,6% [56]. Все авторы указывают на то, что летальные случаи связаны с очаговыми формами у лиц пожилого и старческого возраста. К сожалению, в дальнейшем летальность от КЭ в Европе может

вырасти, что связано с распространением сибирского субтипа на европейской территории. Этот факт подтверждается находкой финских ученых, которые в 2015 г. впервые выявили этот субтип у погибшего от КЭ пациента [21].

После перенесенного КЭ не все пациенты полностью выздоравливают. Так, в Литве 76,7% реконвалесцентов КЭ предъявляют жалобы на недомогание и головокружение, у 45% сохраняется атаксия, у 22,8% — тремор. Когнитивные расстройства наблюдаются у 4,2%. В общей сложности 40,6% пациентов нуждаются в реабилитации [35]. В Австрии 30–40% больных КЭ нуждаются в длительной реабилитации. Среди остаточных явлений описывают нарушения координации, параличи и парезы, нарушение слуха и речи, снижение памяти и внимания. Самый худший прогноз имеют лица, перенесшие менингоэнцефаломиелитическую форму. 50% из них имеют частичное выздоровление и 30% умирают от последствий болезни [12]. Польские исследователи описывают остаточные явления у 20,6% реконвалесцентов. Это также парезы и параличи конечностей и черепно-мозговых нервов, нарушение чувствительности и координации движений [53].

До сих пор ни в одной из европейских стран не описана хронизация КЭ [57]. Только в Литве, где, кроме европейского, уже давно циркулирует сибирский субтип вируса КЭ, в начале века было зарегистрировано 2 случая хронического КЭ [35]. Между тем, с учетом появления этого субтипа в последние годы на территории Евросоюза [21] можно ожидать, что

хронические формы начнут регистрировать и в других странах.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Несмотря на то, что в мире выпускается несколько специфических вакцин, снизить заболеваемость КЭ до минимальных цифр до сих пор не удается. В России для профилактики КЭ используются отечественные вакцины, а также немецкая и австрийская. С учетом преимущественной циркуляции на территории России и большинства европейских стран разных субтипов вируса было высказано предположение о недостаточной эффективности вакцин, произведенных в Европе. В ходе исследований было доказано, что российские и австрийские вакцины одинаково эффективны, а вот немецкая вакцина может не оказать защитного эффекта в случае заражения человека сибирским или дальневосточным субтипом [58].

Хотя большое число регионов страны эндемичны по КЭ, говорить о всеобщей вакцинации пока не приходится. Но в 2018 г. был достигнут 95% охват вакцинацией декретированных групп и детей на большинстве территорий. В то же время в некоторых регионах охват прививками даже декретированных групп не превышает 35% [2].

К сожалению, даже вакцинация не дает 100% успеха, хотя привитые болеют значительно легче непривитых [59]. Доля заболевших КЭ привитых колеблется от 1,5 до 2,4%. В России показатели заболеваемости привитых выше европейских, что связывают с высокой активностью наших природных очагов и более высокими цифрами заболеваемости в целом. Причины неудач, как правило, кроются в нарушении схем вакцинации, преклонном возрасте пациентов, состоянии иммунитета, свойствах и дозах вируса [60]. Кроме того, выявлено, что гипервакцинация и излишняя антигенная нагрузка также могут привести к заболеванию привитых и даже к смертельным исходам [61, 62].

На территории Европы для вакцинации против КЭ используются немецкие и австрийские вакцины: FSME-IMMUN и Encenpur. В 2015 г. на территории 10 европейских стран проводили исследование по выяснению вакцинированности населения против КЭ. Было установлено, что охват вакцинацией населения очень низок и составляет менее 10% в таких странах, как Финляндия и Словакия, 53% в Латвии, 31% в Эстонии и от 5 до 40% в разных землях Германии, от 25 до 50% в Швейцарии. Лидировала Австрия, где эта цифра составила 85% [45, 63]. Кроме того, также описывают случаи заболевания даже полностью привитых, что связывают с приемом иммунодепрессантов [64], а также с возрастом и количеством полученных доз вакцины [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог всему вышесказанному, можно говорить о том, что в последние годы остается все меньше различий между течением клещевого энцефалита в России и других европейских странах. Увеличивается ареал распространения клещей и субтипов вируса клещевого энцефалита. На территории Европы стало встречаться больше тяжелых форм. Все острее встают проблемы вакцинации. Необходимо увеличивать охват прививками населения, разрабатывать новые вакцины и совершенствовать схемы вакцинации. Стоит подумать о создании специфических противовирусных препаратов, которые могут быть использованы в лечении тяжелых форм клещевого энцефалита.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Емельянова Л.Г., Попова А.Н. География заболеваемости клещевым энцефалитом в России. *Вестник РУДН. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности* 2014; 2: 113–119. Eme-lyanova L.G., Popova A.N. Geography of tick-borne encephalitis incidence in Russia. *Vestnik RUDN. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti* 2014; 2: 113–119.
2. Носков А.К., Андаев Е.И., Никитин А.Я., Пакскина Н.Д., Яценко Е.В., Веригина Е.В., Толмачева М.И., Балахонov С.В. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом в субъектах Российской Федерации. Сообщение 1: Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в 2018 г. и прогноз на 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций* 2019; 1: 74–80, <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-1-74-80>. Noskov A.K., Andaev E.I., Nikitin A. Ya., Pakskina N.D., Yatsmenko E.V., Verigina E.V., Tolmacheva M.I., Balakhonov S.V. Tick-borne viral encephalitis morbidity rates in the constituent entities of the Russian Federation. Communication 1: Epidemiological situation on tick-borne viral encephalitis in 2018 and forecast for 2019. *Problemy osobo opasnykh infektsii* 2019; 1: 74–80, <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-1-74-80>.
3. Rijks J.M., Montizaan M.G.E., Bakker N., de Vries A., Gucht S.V., Swaan C., van den Broek J., Gröne A., Sprong H. Tick-Borne Encephalitis virus antibodies in roe deer, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2019; 25(2): 342–345, <https://doi.org/10.3201/eid2502.181386>.
4. Agergaard C.N., Rosenstjerne M.W., Bødker R., Rasmussen M., Andersen P.H.S., Fomsgaard A. New tick-borne encephalitis virus hot spot in Northern Zealand, Denmark, October 2019. *Euro Surveill* 2019; 24(43): 1900639, <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.43.1900639>.
5. Holding M., Dowall S.D., Medlock J.M., Carter D.P., Pullan S.T., Lewis J., Vipond R., Rocchi M.S., Baylis M., Hewson R. Tick-borne encephalitis virus, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(1): 90–96, <https://doi.org/10.3201/eid2601.191085>.
6. García-Bocanegra I., Jurado-Tarifa E., Cano-Terriza D., Martínez R., Pérez-Marín J.E., Lecollinet S. Exposure to West Nile virus and tick-borne encephalitis virus in dogs in Spain. *Transbound Emerg Dis* 2018; 65(3): 765–772, <https://doi.org/10.1111/tbed.12801>.
7. Ergünay K., Saygan M.B., Aydoğan S., Litzba N., Şener B., Lederer S., Niedrig M., Hasçelik G., Us D. Confirmed exposure to tick-

borne encephalitis virus and probable human cases of tick-borne encephalitis in Central/Northern Anatolia, Turkey. *Zoonoses Public Health* 2011; 58(3): 220–227, <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378-2010.01342.x>.

8. Velay A., Solis M., Kack-Kack W., Gantner P., Maquart M., Martinot M., Augereau O., Briel D.D., Kieffer P., Lohmann C., Poveda J.D., Cart-Tanneur E., Argemi X., Leparç-Goffart I., de Martino S., Jaulhac B., Raguet S., Wendling M.-J., Hansmann Y., Fafi-Kremer S. A new hot spot for tick-borne encephalitis (TBE): a marked increase of TBE cases in France in 2016. *Ticks Tick Borne Dis* 2018; 9(1): 120–125, <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.09.015>.

9. Figoni J., Chirouze C., Hansmann Y., Lemogne C., Hentgen V., Saunier A., Bouiller K., Gehanno J.F., Rabaud C., Perrot S., Caumes E., Eldin C., de Broucker T., Jaulhac B., Roblot F., Toubiana J., Sellal F., Vuillemet F., Sordet C., Fantin B., Lina G., Gocko X., Dieudonné M., Piccone O., Bodaghi B., Gangneux J.P., Degeilh B., Partouche H., Lenormand C., Sotto A., Raffetin A., Monsuez J.J., Michel C., Boulanger N., Cathebras P., Tattevin P. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Med Mal Infect* 2019; 49(5): 318–334, <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.04.381>.

10. Botelho-Nevers E., Gagneux-Brunon A., Velay A., Guerbois-Galla M., Grard G., Bretagne C., Mailles A., Verhoeven P.O., Pozzetto B., Gonzalo S., Fafi-Kremer S., Leparç-Goffart I., Pillet S. Tick-Borne encephalitis in Auvergne-Rhône-Alpes Region, France, 2017–2018. *Emerg Infect Dis* 2019; 25(10): 1944–1948, <https://doi.org/10.3201/eid2510.181923>.

11. Smuraa T., Tonteric E., Jääskeläinen A., von Troild G., Kuivanen A., Huitue O., Kareinen L., Uusitalo J., Uusitalo R., Hannila-Handelberg T., Voutilainen L., Nikkari S., Sironen T., Sane J., Castrén J., Vapalahti O. Recent establishment of tick-borne encephalitis foci with distinct viral lineages in the Helsinki area, Finland. *Emerg Microbes Infect* 2019; 8(1): 675–683, <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1612279>.

12. Schachner C. *Climate change and TBE in Austria. A comparison of inneralpine valleys*. Master thesis for obtaining the academic degree, Master of Science. Graz; 2018; 114 p.

13. Jaenson T.G.T., Petersson E.H., Jaenson D.G.E., Kindberg J., Pettersson J.H.-O., Hjertqvist M., Medlock J.M., Bengtsson H. The importance of wildlife in the ecology and epidemiology of the TBE virus in Sweden: incidence of human TBE correlates with abundance of deer and hares. *Parasit Vectors* 2018; 11(1): 477, <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3057-4>.

14. Dub T., Ollgren J., Huusko S., Uusitalo R., Siljander M., Vapalahti O., Sane J. Game animal density, climate, and tick-borne encephalitis in Finland, 2007–2017. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(12): 2899–2906, <https://doi.org/10.3201/eid2612.191282>.

15. Beauté J., Spiteri G., Warns-Petit E., Zeller H. Tick-borne encephalitis in Europe, 2012 to 2016. *Euro Surveill* 2018; 23(45): 1800201, <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.45.1800201>.

16. Hellenbrand W., Kreusch T., Böhmer M.M., Wagner-Wiening C., Dobler G., Wichmann O., Altmann D. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Germany, 2001–2018. *Pathogens* 2019; 8(2): 42, <https://doi.org/10.3390/pathogens8020042>.

17. Wallenhammar A., Lindqvist R., Asghar N., Gunaltay S., Fredlund H., Davidsson E., Andersson S., Qverby A.K., Johansson M. Revealing new tick-borne encephalitis virus foci by screening anti-

bodies in sheep milk. *Parasit Vectors* 2020; 13(1): 185, <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04030-4>.

18. Герасимов С.Г., Смирнова Л.В., Разумовский С.Л., Дружинина Т.А., Троицкий В.И. Эпидемическая ситуация по клещевому энцефалиту в регионах Центрального федерального округа России. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2019; 8(4): 17–23, <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-14002>. Gerasimov S.G., Smirnova L.V., Razumovskiy S.L. Epidemic situation of tick-borne encephalitis in regions of Central Federal District of Russia. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* 2019; 8(4): 17–23, <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-14002>.

19. Соколова О.В., Чашин В.П., Попова О.Н., Бузинов Р.В., Пасынкова М.М., Гудков А.Б. Эпидемиологические особенности распространения клещевого вирусного энцефалита в Архангельской области. *Экология человека* 2017; 4: 12–19. Sokolova O.V., Chashchin V.P., Popova O.N., Buzinov R.V., Pasyunkova M.M., Gudkov A.B. Epidemiological character of tick-borne viral encephalitis extension in the Arkhangelsk region. *Ekologiya cheloveka* 2017; 4: 12–19.

20. Zavadskā D., Odzelevica Z., Karelis G., Liepina L., Litauniece Z.A., Bormane A., Lucenko I., Perevoscikovs J., Bridina L., Veide L., Krumina A., Storozenko J., Erber W., Htar M.T.T., Schmitt H. J. Tick-borne encephalitis: a 43-year summary of epidemiological and clinical data from Latvia (1973 to 2016). *PLoS One* 2018; 13(11): e0204844, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204844>.

21. Kuivanen S., Smura T., Rantanen K., Kämppä L., Kantonen J., Kero M., Jääskeläinen A., Jääskeläinen A.J., Sane J., Myllykangas L., Paetau A., Vapalahti O. Fatal tick-borne encephalitis virus infections caused by siberian and european subtypes, Finland, 2015. *Emerg Infect Dis* 2018; 24(5): 946–948, <https://doi.org/10.3201/eid2405.171986>.

22. Герасимов С.Г., Дружинина Т.А., Карань Л.С., Колясникова Н.М., Баранова Н.С., Левина Л.С., Маленко Г.В., Погодина В.В., Бочкова Н.Г. Особенности клещевого энцефалита в Ярославской области на современном этапе. Проблема эволюции инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2014; 19(4): 37–44. Gerasimov S.G., Druzhinina T.A., Karan' L.S., Kolyasnikova N.M., Baranova N.S., Levina L.S., Malenko G.V., Pogodina V.V., Bochkova N.G. The features of tick-borne encephalitis in the Yaroslavl region at the present stage. The problem of evolution of the infection. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* 2014; 19(4): 37–44.

23. Воронок В.М., Загней Е.В. Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту в Приморском крае. *Здоровье. Медицинская экология. Наука* 2014; 4(58): 126–131. URL: <https://yadi.sk/i/kaJBawkfZKuWc>. Voronok V.M., Zagney E.V. The epidemiological situation of tick-borne encephalitis in Primorsky region. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka* 2014; 4(58): 126–131.

24. Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л. Эпидемиология клещевого энцефалита на севере Волго-Вятского региона. *Медицинский альманах* 2013; 2(26): 113–116. Lubeznova O.N., Bondarenko A.L. The epidemiology of tick-borne infections on the north of Volga-Vyatka region. *Meditsinskij al'manah* 2013; 2(26): 113–116.

25. Krol, M.E., Borawski B., Nowicka-Cietuszecka A., Tarasiuk J., Zajkowska J. Outbreak of alimentary tick-borne encephalitis in Pod-

laskie voivodeship, Poland. *Przegl Epidemiol* 2019; 73(2): 239–224, <https://doi.org/10.32394/pe.73.01>.

26. Морозов Н.А., Кашуба Э.А., Орлов М.Д., Крючков М.Я., Бельтикова А.А. Клещевой энцефалит. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2014; 4: 13–20. Morozov N.A., Kashuba E.A., Orlov M.D., Kryuchkov M. Ya., Bel'tikova A.A. Tick-borne encephalitis. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* 2014; 4: 13–20.

27. Caini S., Szomor K., Ferenczi E., Szekelyne A.G., Csohan A., Krisztalovics K., Molnar Z., Horvath Jk. Tick-borne encephalitis transmitted by unpasteurised cow milk in western Hungary, September to October 2011. *Euro Surveill* 2012; 17(12): 20128.

28. Salat J., Mihalca A.D., Mihalai M., Modry D., Ruzek D. Tick-Borne encephalitis in Sheep, Romania. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(12): 2065–2067, <https://doi.org/10.3201/eid2312.170166>.

29. Kerlik J., Avdičova M., Štefkovičova M., Tarkovska V., Valachova M.P., Molčanyi T., Mezencev R. Slovakia reports highest occurrence of alimentary tick-borne encephalitis in Europe: analysis of tick-borne encephalitis outbreaks in Slovakia during 2007–2016. *Travel Med Infect Dis* 2018; 26: 37–42, <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.07.001>.

30. Dorko E., Hockicko J., Rimarova K., Bušova A., Popadák P., Popadákova J., Schreter I. Milk outbreaks of tick-borne encephalitis in Slovakia, 2012–2016. *Cent Eur J Public Health* 2018; 26(Suppl): S47–S50, <https://doi.org/10.21101/cejph.a5272>.

31. Brockmann S.O., Oehme R., Buckenmaier T., Beer M., Jeffery-Smith A., Spannenkrebs M., Haag-Miltz S., Wagner-Wiening C., Schlegel C., Fritz J., Zange S., Bestehorn M., Lindau A., Hoffmann D., Tiberi S., Mackenstedt U., Dobler G. A cluster of two human cases of tick-borne encephalitis (TBE) transmitted by unpasteurised goat milk and cheese in Germany, May 2016. *Euro Surveill* 2018; 23(15): 17–00336, <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.15.17-00336>.

32. Paulsen Katrine M., Stuen Snorre, das Neves Carlos G., Suhel Faisal, Gurung Deepa, Soleng Arnulf, Stiasny K., Vikse R., Andreassen A.K., Granquist E.G. Tick-borne encephalitis virus in cows and unpasteurized cow milk from Norway. *Zoonoses Public Health* 2019; 66(2): 216–222, <https://doi.org/10.1111/zph.12554>.

33. Никитин А.Я., Андаев Е.И., Носков А.К., Пакскина Н.Д., Яценко Е.В., Веригина Е.В., Балахонов С.В. Особенности эпидемиологической ситуации по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2017 г. и прогноз ее развития на 2018 г. *Проблемы особо опасных инфекций* 2018; 1: 44–49, <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-1-44-49>. Nikitin A. Ya., Andaev E. I., Noskov A. K., Pakskina N. D., Yatsmenko E. V., Verigina E. V., Balakhonov S. V. Peculiarities of the epidemiological situation on tick-borne viral encephalitis in the Russian Federation in 2017 and the forecast for 2018. *Problemy osobo opasnykh infektsii* 2018; 1: 44–49, <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-1-44-49>.

34. Утенкова Е.О., Бондаренко А.Л., Сидельникова Н.А. Клещевой энцефалит у детей. *Педиатрия* 2003; 82(6): 56–60. Utenkova E. O., Bondarenko A. L., Sidel'nikova N. A. Pediatric tick-borne encephalitis. *Pediatrics* 2003; 82(6): 56–60.

35. Radzisauskiene D., Zagminas K., Asokliene L., Jasionis A., Mameniskiene R., Ambrozaitis A., Jancorienė L., Jatuzis D., Petraitytė I., Mockiene E. Epidemiological patterns of tick-borne encephalitis in Lithuania and clinical features in adults in

the light of the high incidence in recent years: a retrospective study. *Eur J Neurol* 2018; 25(2): 268–274, <https://doi.org/10.1111/ene.13486>.

36. Zöldi V., Juhasz A., Nagy C., Papp Z., Egyed L. Tick-borne encephalitis and Lyme disease in Hungary: the epidemiological situation between 1998 and 2008. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2013; 13(4): 256–265, <https://doi.org/10.1089/vbz.2011.0905>.

37. Tagliapietra V., Riccardo F., Rezza G. TBE in Italy. Chapter 12b. In: *The TBE Book*. 2nd ed. Dobler G., Erber W., Bröker M., Schmitt H. J. (editors). Singapore: Global Health Press; 2019. URL: https://www.researchgate.net/publication/333241082_TBE_in_Italy.

38. Lindblom P., Wilhelmsson P., Fryland L., Matussek A., Haglund M., Sjöwall J., Vene S., Nyman D., Forsberg P., Lindgren P. E. Factors determining immunological response to vaccination against tick-borne encephalitis virus in older individuals. *PLoS One* 2014; 9(6): e100860, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100860>.

39. Hansson K.E., Rosdahl A., Insulander M., Vene S., Lindquist L., Gredmark-Russ S., Askling H.H. Tick-borne encephalitis vaccine failures: a 10-year retrospective study supporting the rationale for adding an extra priming dose in individuals starting at age 50 years. *Clin Infect Dis* 2020; 70(2): 245–251, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz176>.

40. Rampa, J.E., Askling H.H., Lang P., Zens K.D., Gyltekin N., Stanga Z., Schlagenhauf P. Immunogenicity and safety of the tick-borne encephalitis vaccination (2009–2019): a systematic review. *Travel Med Infect Dis* 2020; 37: 101876, <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101876>.

41. Robert S. Tick-borne encephalitis (TBE) in children in Europe: epidemiology, clinical outcome and comparison of vaccination recommendations. *Ticks Tick Borne Dis* 2019; 10(1): 100–110, <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.08.003>.

42. Krawczuk K., Czapryna P., Pancewicz S., Otdak E., Moniuszko-Malinowska A. Comparison of tick-borne encephalitis between children and adults-analysis of 669 patients. *J Neurovirol* 2020; 26(4): 565–571, <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00856-x>.

43. Помогаева А.П., Караваева М.О. Клещевой энцефалит у детей. *Детские инфекции* 2019; 18(2): 17–19, <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-2-17-19>. Pomogaeva A. P., Karavaeva M. O. Tick-borne encephalitis in children. *Detskie infektsii* 2019; 18(2): 17–19, <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-2-17-19>.

44. Аитов К.А., Бурданова Т.М., Верхозина М.М., Демина Т.В., Джигоев Ю.П., Козлова И.В., Лемешевская М.В., Малов С.И., Орлова Л.С., Ткачев С.Е., Малов И.В., Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Восточной Сибири: этиология, молекулярная эпидемиология, особенности клинического течения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2018; 7(3): 31–40, <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-13005>. Aitov K. A., Burdanova T. M., Verkhovina M. M., Demina T. V., Dzhiogev Yu. P., Kozlova I. V., Lemeshevskaya M. V., Malov S. I., Orlova L. S., Tkachev S. E., Malov I. V., Zlobin V. I. Tick-borne encephalitis in eastern siberia: etiology, molecular epidemiology and peculiarities of the clinical course. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* 2018; 7(3): 31–40, <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-13005>.

45. Dorko E., Rimarova K., Kizek P., Stebnicky M., Zákutna L. Increasing incidence of tick-borne encephalitis and its importance in the Slovak Republic. *Cent Eur J Public Health* 2014; 22 (4): 277–281.

46. Schuler M., Zimmermann H., Altpeter E., Heininger U. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Switzerland, 2005 to 2011. *Euro Surveill* 2014; 19(13): 20756.
47. Утенкова Е.О. Исходы клещевого энцефалита на севере Волго-Вятского региона. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии* 2012; 20(20): 45–50. Utenkova E.O. Outcomes of tick-borne encephalitis in the northern part of Volga-Vyatka region. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii* 2012; 20(20): 45–50.
48. Утенкова Е.О., Любезнова О.Н., Малкова Л.В., Майорова Н.Д. Тяжелый случай клещевого энцефалита у подростка. *Педиатрия* 2016; 95(2): 189–192. Utenkova E.O., Lyubeznova O.N., Malkova L.V., Mayorova N.D. Severe case of tick-borne encephalitis in an adolescent. *Pediatrics* 2016; 95(2): 189–192.
49. Пинегина Т.С., Жукова Н.Г., Бартфельд Н.Н., Малышева Л.А., Удинцева И.Н., Кемерова З.С., Мартынова Н.И., Буров О.В., Полторацкая Т.Н., Шихин А.В., Лукашова Л.В. Исходы клещевого энцефалита в Томской области. *Бюллетень сибирской медицины* 2013; 12(5): 51–58. Pinegina T.S., Zhukova N.G., Bartfel'd N.N., Malysheva L.A., Udintseva I.N., Kemerova Z.S., Martynova N.I., Burov O.V., Poltoratskaya T.N., Shikhin A.V., Lukashova L.V. Outcomes of tick-borne encephalitis in the Tomsk region. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* 2013; 12(5): 51–58.
50. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. *Клещевые инфекции у детей. Руководство для врачей*. М.: Медицина; 2008; 424 с. Skripchenko N.V., Ivanova G.P. *Kleshchevye infektsii u detey. Rukovodstvo dlya vrachev* [Tick-borne infections in children. Guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 2008; 424 p.
51. Волкова Л.И., Ковтун О.П., Терещук М.А. Клинические особенности хронического клещевого энцефалита и эпилепсии Кожевникова на Среднем Урале. *Русский журнал детской неврологии* 2011; 6(2): 3–10. Volkova L.I., Kovtun O.P., Tereshchuk M.A. Clinical characteristics of chronic tickborne encephalitis and Kozhevnikov's epilepsy partialis continua in the Middle Urals. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* 2011; 6(2): 3–10.
52. Романова К.А., Малкин А.А. Хроническая форма клещевого энцефалита: особенности клиники и диагностики (обзор литературы). *Молодой ученый* 2019; 22(260): 248–250, <https://moluch.ru/archive/260/59809/>. Romanova K.A., Malkin A.A. Chronic form of tick-borne encephalitis: features of the clinic and diagnosis (literature review). *Molodoy uchenyy* 2019; 22(260): 248–250, <https://moluch.ru/archive/260/59809/>.
53. Czupryna P., Grygorczuk S., Krawczuk K., Pancewicz S., Zajkowska J., Dunaj J., Matosek A., Kondrusik M., Moniuszko-Malinowska A. Sequelae of tick-borne encephalitis in retrospective analysis of 1072 patients. *Epidemiol Infect* 2018; 146(13): 1663–1670, <https://doi.org/10.1017/S0950268818002005>.
54. Zajkowska J., Czupryna P., Pancewicz S., Adamczyk-Przychodzeń A., Kondrusik M., Grygorczuk S., Moniuszko A. Fatal outcome of tick-borne encephalitis — a case series. *Neurol Neurochir Pol* 2011; 45(4): 402–406, [https://doi.org/10.1016/S0028-3843\(14\)60113-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3843(14)60113-4).
55. Kriz B., Maly M., Benes C., Daniel M. Epidemiology of tick-borne encephalitis in the Czech Republic 1970–2008. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012; 12(11): 994–999, <https://doi.org/10.1089/vbz.2011.0900>.
56. Lenhard T., Ott D., Jakob N.J., Pham M., Bäumer P., Martinez-Torres F., Meyding-Lamade U. Predictors, neuroimaging characteristics and long-term outcome of severe European tick-borne encephalitis: a prospective cohort study. *PLoS One* 2016; 11(4): e0154143, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154143>.
57. Bogovic P., Strle F. Tick-borne encephalitis: a review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases* 2015; 3(5): 430–441, <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i5.430>.
58. Афонина О.С., Бархалев О.А., Саркисян К.А., Воробьева М.С., Мовсесянц А.А., Олефир Ю.В., Пирожков А.П., Пистцов М.Н., Сахаров М.Н., Кутаев Д.А. Изучение протективных свойств вакцин против вирулентных штаммов вируса клещевого энцефалита трех генотипов: европейского, дальневосточного и сибирского (экспериментальное исследование). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2017; 16(1): 62–67. Afonina O.S., Barkhalev O.A., Sarkisyan K.A., Vorob'eva M.S., Movsesyants A.A., Olefir Yu.V., Pirozhkov A.P., Pistsov M.N., Sakharov M.N., Kutaev D.A. The study of protective properties of vaccines against virulent strains of the virus tick-borne encephalitis three genotypes: European, far eastern and Siberian (experimental research). *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* 2017; 16(1): 62–67.
59. Пенъевская Н.А., Вайтович М.А., Рудаков Н.В., Рудакова С.А. Методология оценки эпидемиологической эффективности специфической профилактики клещевого энцефалита (на примере Омской области). *Сибирский медицинский журнал* 2012; 111(4): 16–19. Pen'evskaya N.A., Vaytovich M.A., Rudakov N.V., Rudakova S.A. The methodology of evaluation of epidemiological efficacy of tick-borne encephalitis specific prevention (on the example of the Omsk region). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2012; 111(4): 16–19.
60. Погодина В.В., Щербинина М.С., Колясникова Н.М., Герасимов С.Г., Слезкина Т.В., Санчес-Пиментель Ж.П., Ишмухаметов А.А. Характеристика случаев клещевого энцефалита у вакцинированных. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2019; 18(6): 90–97, <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-90-97>. Pogodina V.V., Shcherbinina M.S., Kolyasnikova N.M., Gerasimov S.G., Slezkina T.V., Sanches-Pimentel' Zh.P., Ishmukhmetov A.A. Characteristics of morbidity of the tick-borne encephalitis in vaccinated. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* 2019; 18(6): 90–97, <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-90-97>.
61. Погодина В.В., Лучинина С.В., Степанова О.Н., Стенько Е.А., Горфинкель А.Н., Кармышева В.Я., Герасимов С.Г., Левина Л.С., Чиркова Г.Г., Карань Л.С., Колясникова Н.М., Маленко Г.В., Колесникова Л.И. Необычный случай летального исхода клещевого энцефалита у пациента, привитого разными вакцинами разных генотипов (Челябинская область). *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2015; 20(1): 56–64. Pogodina V.V., Luchinina S.V., Stepanova O.N., Sten'ko E.A., Gorfinkel' A.N., Karmysheva V. Ya., Gerasimov S.G., Levina L.S., Chirkova G.G., Karan' L.S., Kolyasnikova N.M., Malenko G.V., Kolesnikova L.I. Unusual case of lethal tick-borne encephalitis in patient vaccinated with vaccines produced from different viruses strains (the Chelyabinsk region). *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* 2015; 20(1): 56–64.
62. Проворова В.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Бурмистрова Т.Г., Тикунова Н.В., Кузнецова В.Г., Евстропов А.Н. Эпидемиологические аспекты и вопросы профилактики клещевого энцефалита. *Journal of Siberian medical*

sciences 2019; 1: 36–48, <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2019-1-36-48>. Provorova V.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Burmistrova T.G., Tikunova N.V., Kuznetsova V.G., Evstropov A.N. Epidemiological aspects and prevention of tick-borne encephalitis. *Journal of siberian medical sciences* 2019; 1: 36–48, <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2019-1-36-48>.

63. Erbera W., Schmitt H.-J. Self-reported tick-borne encephalitis (TBE) vaccination coverage in Europe: results from a cross-sectional study. *Ticks Tick Borne Dis* 2018; 9(4): 768–777, <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.02.007>.

64. Sendi P., Hirzel C., Pfister S., Ackermann-Gäumann R., Grandgirard D., Hewer E., Nirkko A.C. Fatal outcome of European tick-

borne encephalitis after vaccine failure. *Front Neurol* 2017; 8: 119, <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00119>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е.О. Утенкова, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Н.А. Савиных, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Утенкова Елена Олеговна, e-mail: utelol@mail.ru

ЛИКВОРОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА (ОБЗОР)

УДК 616-079.3

14.01.11 — нервные болезни;

14.03.00 — медико-биологические науки

Поступила 22.04.2021

В. Н. Григорьева, К. А. Машкович

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенное в пожилом возрасте нейродегенеративное заболевание, приводящее к деменции. Клинические симптомы не являются специфичными для БА, и ее надежная диагностика требует применения биомаркеров. Стремительное нарастание исследований в этой области затрудняет освоение новой информации практическими врачами. Цель данного обзора — обобщить научные публикации последних лет, касающиеся использования определяемых в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) биомаркеров БА для ранней диагностики и прогнозирования темпов развития этого заболевания.

Классическими ликворологическими биомаркерами БА продолжают считаться сниженное содержание в ЦСЖ бета-амилоидного пептида длиной 42 аминокислотных остатка ($A\beta_{42}$) или уменьшенное отношение $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, а также повышенное содержание в ЦСЖ фосфорилированного тау-протеина. Идентифицирован ряд новых потенциальных ликворологических индикаторов БА, отражающих такие патологические процессы, возникающие при данной патологии в головном мозге, как нейровоспаление и активация клеток глии, повреждение нейронов и нейродегенерация, синаптическая дисфункция, сосудистая дисрегуляция.

Перспективы исследования биомаркеров АД связаны с развитием высокотехнологичных и автоматизированных лабораторных методов анализа биологических жидкостей и проведением многоцентровых исследований по единым стандартизированным протоколам.

Рассмотрены две современные системы диагностических критериев БА, включающие биомаркеры. Первая принадлежит международной рабочей группе (International Working Group, IWG), вторая — американскому Национальному институту по проблемам старения и Альцгеймеровской ассоциации (англ. National Institute on Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA). Если IWG-2 критерии 2014 г. включают как клинические признаки, так и биомаркеры, то критерии NIA-AA 2018 г. указывают на необходимость верификации БА только на основании «биомаркерных профилей», без учета показателей клинического исследования. Клинические данные используются уже после доказательства наличия БА для уточнения места пациента в континууме развития заболевания.

Заключение. Прижизненная диагностика болезни Альцгеймера требует идентификации ее классических биомаркеров. В настоящее время изучаются новые биомаркеры этой патологии и их характерные сочетания. Идентификация определенных профилей биомаркеров поможет осуществлять скрининговую диагностику БА на доклинической и додементной стадиях, мониторировать ее течение, прогнозировать темпы когнитивного снижения и определять мишени для персонализированной терапии.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; биомаркеры; критерии диагностики; биомаркерные профили; бета-амилоид; тау-протеин.

CEREBROSPINAL FLUID BIOMARKERS FOR ALZHEIMER'S DISEASE (REVIEW)

V. N. Grigoryeva, K. A. Mashkovich

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease causing dementia in older adults. Clinical symptoms are not specific for AD, and biomarkers are used for reliable diagnostics. The rapid growth in research in this field makes it difficult for practitioners to take in new information.

The purpose of this review is to summarize recent scientific publications concerning the use of AD biomarkers determined in the cerebrospinal fluid (CSF) for early diagnosing and predicting the rate of development of this disease. Decreased content of beta-amyloid peptide with a length of 42 amino acid residues ($A\beta_{42}$) or a decreased ratio of $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, as well as an increased content of phosphorylated tau protein in CSF, continue to be considered classical CSF biomarkers of AD. A number of new potential CSF indicators of AD, reflecting such pathological processes that occur in this pathology in the brain as neuroinflammation and activation of glial cells, neuronal damage and neurodegeneration, synaptic dysfunction, and vascular dysregulation have been identified. The prospects for the study of blood pressure biomarkers are associated with the development of high-tech and automated laboratory techniques for the analysis of biological fluids and conducting of multicenter trials according to unified standardized protocols. Two modern systems of diagnostic criteria for AD, including biomarkers are considered. The first belongs to the International Working Group (IWG), the second — to the American National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA). While the 2014 IWG-2 criteria include both clinical signs and biomarkers, the 2018 NIA-AA criteria indicate the need to verify AD only on the basis of "biomarker profiles", without taking into account clinical trial indicators. Clinical data are used after proof of the presence of AD to clarify the patient's place in the course of the disease.

Conclusion. Intravital diagnosis of Alzheimer's disease requires identification of its classical biomarkers. Currently, new biomarkers of this pathology and their characteristic combinations are being studied. Identification of certain biomarker profiles will help to carry out screening diagnostics of AD at the preclinical and pre-dementia stages, monitor its course, predict the rate of cognitive decline, and identify targets for personalized therapy.

Key words: Alzheimer's disease; biomarkers; diagnostic criteria; biomarker profiles; amyloid beta; tau protein.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой нейродегенеративное заболевание, проявляющееся прогрессирующим ухудшением когнитивных функций вплоть до развития деменции. Основным патоморфологическим признаком заболевания служит накопление патологических белков в головном мозге — нерастворимых фибрилл бета-амилоида ($A\beta$) в паренхиме мозга и гиперфосфорилированного тау-протеина в составе нейрофибриллярных клубков в нейронах [1–4]. БА определяет выраженное когнитивное снижение у 50–70% лиц пожилого возраста [4]. По мере увеличения продолжительности жизни ожидается, что число лиц с БА во всем мире будет экспоненциально расти [5–7].

Несмотря на успехи в понимании патогенеза БА, ее диагностика вызывает большие сложности, а патогенетическая терапия до сих пор не разработана [8–10].

Долгое время прижизненный диагноз БА устанавливался лишь на стадии деменции, с учетом характерных для БА особенностей когнитивных нарушений и после исключения других причин когнитивного дефицита [1, 2, 11]. Однако клинические проявления БА достаточно гетерогенны и неспецифичны и не позволяют надежно отличить БА от других нейродеге-

неративных заболеваний головного мозга [3, 4, 12–14]. В этой связи основное место в современных исследованиях БА отводится идентификации ее патофизиологических биомаркеров, отражающих специфические патологические изменения в головном мозге [15–23]. Число работ, посвященных биомаркерам БА, растет почти лавинообразно, при этом практически врачам становится все труднее следить за новой информацией в этой сфере [24–26].

Цель данного обзора — обобщить научные публикации последних лет, касающиеся использования определяемых в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) биомаркеров БА для ее диагностики и прогнозирования темпов развития.

КЛАССИЧЕСКИЕ ЛИКВОРОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Биомаркеры — это качественно и количественно определяемые параметры биологических сред живого организма, которые служат для оценки физиологических или патологических процессов и реакций в организме [12, 27, 28]. Основой для целевого (направленного, таргетного) поиска биомаркеров БА служат гипотезы ее патогенеза и представления об участии в нем тех или иных химических соединений, прежде всего — белков [4, 24, 27, 29–34].

Согласно современным представлениям, важнейшую роль в развитии данной патологии отводят изменению характера расщепления трансмембранного белка-предшественника амилоида (Amyloid Precursor Protein, сокращенно APP), избыточной продукции Аβ-пептидов, состоящих из 42 аминокислот (Аβ₄₂), их патологической олигомеризации и ухудшению элиминации из головного мозга [7, 9, 10, 35]. Внутриклеточное накопление растворимых амилоидогенных Аβ-олигомеров оказывает нейротоксическое действие еще до формирования внеклеточных нерастворимых структур, приводя к возникновению синаптической дисфункции, постсинаптической гипервозбудимости, дисгомеостазу Ca²⁺ и увеличению продукции активных форм кислорода в митохондриях нейронов [4, 7, 13, 36, 37]. Кроме того, внутриклеточное накопление Аβ-пептидных олигомеров способствует повышению активности ферментов, усиливающих фосфорилирование тау-протеина. Он в итоге утрачивает способность растворяться в цитоплазме и образует в нейронах аномальные сдвоенные филаменты [29].

Внеклеточно формирующиеся агрегаты нерастворимых фибрилл, содержащих Аβ-пептиды (амилоидные бляшки), также оказывают нейротоксическое действие. Одновременно возникает дисфункция астроцитов и микроглии, выполняющих роль иммунных клеток головного мозга, развивается гиперпродукция воспалительных цитокинов и ухудшение фагоцитоза Аβ [8, 33, 38, 39]. Итогом всех этих процессов бывает активация клеточных сигнальных путей, связанных с апоптозом, и гибель нейронов. Клинически это проявляется прогрессирующим когнитивным снижением [3, 37]. Клинические симптомы наблюдаются лишь через 10–20 лет после начала патологических изменений в головном мозге, и симптомная стадия БА может длиться от 5 до 12 лет [2, 7, 22].

Достижения в изучении патогенеза БА явились важным условием для разработки ее биомаркеров [12]. Началом биомаркерной эры в диагностике БА можно считать 2002 г., когда результаты проведенного в университете г. Уппсала (Швеция) клинического исследования доказали возможность прижизненной визуализации церебральных амилоидных бляшек путем применения тропного к β-амилоиду радиофармацевтического препарата «Питтсбургское соединение В» при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [11, 24]. ПЭТ-визуализация амилоидных бляшек стала первым надежным прижизненным диагностическим биомаркером БА, поскольку она отражала один из ключевых нейропатологических признаков этого заболевания — отложение амилоида в коре головного мозга [11].

После внедрения ПЭТ с лигандами к амилоиду стало возможным доказать, что снижение Аβ₄₂ в ЦСЖ (обнаруженное еще в начале 1990-х годов)

также является специфичным индикатором БА, поскольку сопряжено с формированием амилоидных агрегатов в головном мозге [12–14, 17, 40].

Большинство биомаркеров для прижизненной диагностики или мониторинга БА изучаются именно в ЦСЖ (ликворе), поскольку ЦСЖ связана с интерстициальной жидкостью головного мозга и напрямую отражает биохимические изменения в нем [22, 24, 25]. Ведется активный поиск новых биомаркеров БА также в крови и слюне, чтобы обеспечить возможность менее инвазивных по сравнению с люмбальной пункцией диагностических процедур. Однако пока результаты этих исследований гораздо скромнее, чем исследований ликворологических индикаторов БА [11, 41].

«Классическими» биомаркерами БА в настоящее время считаются низкий уровень Аβ₄₂ или снижение отношения Аβ₄₂/Аβ₄₀ в ЦСЖ [12, 13, 42]. Содержание Аβ₄₂ в ЦСЖ при БА уменьшается приблизительно на 50% по сравнению со здоровыми людьми [26]. Снижение уровня β-амилоида в ЦСЖ обнаруживается задолго (за 20 лет и более) до клинической манифестации БА. Данный биомаркер обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике БА на всех ее стадиях [23]. Кроме того, уровень Аβ₄₂ в ЦСЖ позволяет дифференцировать БА с другими нейродегенеративными заболеваниями, а также прогнозировать процесс когнитивного снижения у лиц без клинической симптоматики и больных с умеренными когнитивными нарушениями [11, 22, 34, 43].

Другим классическим биомаркером БА признан повышенный уровень фосфорилированного тау-протеина (p-tau) в цереброспинальной жидкости [12]. Поскольку фосфорилирование аминокислотных остатков в тау-протеине в основном происходит по треонину 181 (p-tau181), то исследуется чаще всего именно этот вариант p-tau [13, 42]. Повышение в ЦСЖ p-tau181 отражает степень повреждения нейронов при БА и является более специфичным для БА, чем повышение общего тау-протеина (t-tau), хотя последнее также учитывается при диагностике БА и расценивается как ее классический биомаркер [44]. Уровни p-tau и t-tau в ЦСЖ имеют определенное прогностическое значение и могут служить индикаторами вероятности перехода умеренных когнитивных нарушений в деменцию при БА [19, 23, 26].

Специфичность и чувствительность оценки сочетания сниженного уровня Аβ₄₂ и повышенного уровня тау-протеина в ЦСЖ достигают 85–90% в диагностике всех стадий БА [26].

Проблемы использования классических биомаркеров связаны с высокой стоимостью исследований, а также большим разбросом данных, получаемых разными исследователями [4, 22, 45]. Действительно, классические биомаркеры болезни Альцгейме-

ра чаще всего определяются с помощью методов иммуноферментного анализа, при этом различия в протоколах подготовки образцов ЦСЖ, вариативность процедур анализа и использование в различных лабораториях тест-систем от разных производителей затрудняют сопоставление результатов и выработку единых диагностических показателей [12, 45, 46]. Преодоление такого рода препятствий может потребовать использования полностью автоматизированных платформ для проведения иммуноферментного анализа, внедрения сертифицированных стандартных образцов для измерения веществ и определения единых референсных значений показателей [11, 43].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЛИКВОРОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Настоящий период ознаменован, наряду с углубленным изучением классических биомаркеров БА, активным поиском ее новых индикаторов — таких, которые были бы специфичны для БА, повышали точность ее ранней диагностики, позволяли прогнозировать темпы когнитивного снижения, измерялись недорогими и малоинвазивными способами, помогали определять индивидуальные мишени терапии у больных и отслеживать реакции на лечение [4, 11, 24, 26, 47, 48]. Разработка высокоразрешающих методов разделения смесей белков в образцах биологических тканей и жидкостей, совершенствование методов масс-спектрометрии для структурной идентификации белков, а также достижения биоинформатики открывают новые перспективы в этой области [6, 21, 22, 25, 32, 46, 49, 50].

Потенциальные ликворологические биомаркеры БА, а с ними в настоящее время связаны наибольшие ожидания исследователей, разделяются на группы в зависимости от того аспекта патогенеза БА, который они преимущественно отражают [22, 24, 26, 51] (табл. 1). Хотя значение классических ликворологических индикаторов БА ($A\beta_{42}$ и тау-протеина) не вызывает сомнения, но новые биомаркеры расширяют возможности изучения патогенеза БА [6, 40, 42, 48]. Они также открывают перспективы для скрининговой диагностики БА на ее доклинической и додементной стадиях, для прогнозирования темпов когнитивного снижения у больных [24, 25, 52, 53].

Из новых потенциальных биомаркеров нейродегенерации наиболее перспективными для ранней диагностики БА и прогнозирования ее течения считаются визинин-подобный белок 1 [54–58] и легкие цепи нейрофиламентов [20, 59–64]. Наряду с этим, получено много доказательств диагностической и прогностической ценности биомаркеров синаптической дисфункции — нейрогранина [20, 24, 65–67], синапсом-ассоциированного белка 25 [50, 52], синаптотаксина-1 [68, 69] и связанного с ростом белка 43 [69]. Нейрогранин также позволяет отличить БА от других нейродегенеративных заболеваний, хотя легкие цепи нейрофиламентов для такого рода дифференциации не пригодны [70, 71].

Некоторые биомаркеры, связанные с нейровоспалением, такие как хитиназа-3-подобный белок [66, 72, 73] и програнулин [74–76], оказались перспективными как для скрининговой диагностики БА на доклинической и додементной стадиях, так и для объективизации тяжести ее течения [24]. Повышается в ЦСЖ уже на ранних стадиях БА и коррелирует со степенью когнитивного дефицита также глиофибриллярный кис-

Таблица 1

Классические и новые потенциальные ликворологические биомаркеры болезни Альцгеймера
(по Park S.A. и др., 2020 [24]; McGrowder D.A. и др., 2021 [26], с изм.)

Звенья патогенеза болезни Альцгеймера, которые отражает биомаркер	Названия биомаркеров
Агрегация β -амилоида	$A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$, отношение $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, β -секретаза
Агрегаты патологического тау-протеина в нейронах	t-tau, p-tau-181
Нейровоспаление и активация клеток глии	Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (STREM2) Хитиназа-3-подобный белок (YKL-40) Интерферон-гамма-индуцированный белок 10 (IP-10) Остеопонтин Глиофибриллярный кислый протеин (GFAP) Моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) Програнулин $\beta 2$ микроглобулин и молекула межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM1)
Синаптическая дисфункция	Нейрогранин Синапсом-ассоциированный белок 25 (SNAP-25) Синаптотаксин-1 Связанный с ростом белок 43 (GAP-43)
Повреждение нейронов и нейродегенерация	Визинин-подобный белок 1 (VILIP-1) Легкие цепи нейрофиламентов (NfL)

лый протеин, однако его уровень не позволяет дифференцировать БА с иными нейродегенеративными заболеваниями [77]. Содержание других связанных с нейровоспалением белков (таких как триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2, и интерферон-гамма-индуцированный белок 10) флюктуирует в ЦСЖ в зависимости от стадии БА, и поэтому их диагностическая ценность остается пока менее ясной [39, 78–82].

В настоящее время активно обсуждаются биомаркеры сосудистой дисрегуляции, поскольку она признана важным фактором патогенеза БА и может предшествовать формированию внеклеточных агрегатов $A\beta$ [43, 83]. В связи со все возрастающим количеством информации о значимости церебральных нарушений метаболизма железа в патогенезе нейродегенеративной патологии в целом и БА в частности [47] в качестве потенциального прижизненного биомаркера БА исследуется железосвязывающий белок ферритин в ЦСЖ [84]. К потенциальным биомаркерам БА относят также молекулы микроРНК, которые присутствуют в ЦСЖ в составе рибонуклеопротеиновых комплексов, секретируемых глиальными клетками и нейронами [26].

Полагают, что диагностика и прогнозирование скорости развития БА может быть существенно повышена при оценке не одного, а одновременно нескольких ликворологических биомаркеров разных групп, т.е. анализе «профилей биомаркеров» [21, 24, 25, 58].

ЛИКВОРОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ В КРИТЕРИЯХ IWG. СИСТЕМА БИОМАРКЕРОВ А/Т/Н

Ликворологические биомаркеры в настоящее время стали неотъемлемой частью диагностических критериев БА. Впервые в критерии диагноза БА биомаркеры были включены в 2007 г., когда международная рабочая группа (англ. International Working Group, сокращенно IWG) под руководством В. Dubois [16] выделила доклиническую (асимптомную) стадию, продромальную (додементную) и дементную стадии БА, и для каждой из этих стадий указала клинические, ликворологические и/или нейровизуализационные признаки. Критерии IWG предназначались прежде всего для научных работ и клинических исследований, поскольку внедрению их в рутинную клиническую практику препятствовала высокая стоимость анализов [16, 85].

В 2011 г. эксперты американского Национального института по проблемам старения и Альцгеймеровской ассоциации (англ. National Institute on Aging and Alzheimer's Association, сокращенно NIA-AA) предложили свои термины для обозначения стадий БА и диагностические критерии этих стадий [17]. Доклиническая стадия БА была разделена на три периода, последний из которых назывался «субъективные

когнитивные нарушения». Следующая, додементная стадия БА была обозначена как «вызванные БА умеренные когнитивные нарушения», а стадия деменции — как «вызванная БА деменция», при этом снижение памяти не рассматривалось как облигатный признак когнитивных расстройств, в отличие от критериев IWG. В качестве лабораторных и нейровизуализационных признаков перечисленных стадий использовали те же биомаркеры, как и в критериях IWG, но несколько в иных сочетаниях. Кроме того, биомаркеры были разделены на две группы — индикаторы агрегатов бета-амилоида и индикаторы повреждения нейронов [17, 85]. При отсутствии сведений о биомаркерах допускалось установление диагноза только лишь на основе клинических симптомов, но при этом для умеренных когнитивных нарушений их связь с БА не указывалась, а деменция, в зависимости от клинических данных, обозначалась как «вероятно» либо «возможно» обусловленная БА [85].

В 2014 г. IWG опубликовала пересмотренный (IWG-2) вариант своих критериев, действующий до настоящего времени [86]. IWG-2 критерии типичной формы БА, как на додементной, так и на дементной стадиях, основаны на выявлении определенного «когнитивного фенотипа» и характерных признаков нейropaтологического процесса. Клиническими критериями типичной формы БА считаются прогрессирующие на протяжении более 6 мес нарушения памяти и «гиппокампальный» тип мнестического дефицита по данным нейропсихологического тестирования, при исключении его сосудистой, травматической и иной природы. Стадия деменции отличается от умеренных когнитивных нарушений наличием ограничений повседневной активности [86]. Признаками характерного для БА нейropaтологического процесса служит наличие как минимум одного из следующих биомаркеров: 1) снижение $A\beta_{42}$ и повышение t-tau или p-tau в ЦСЖ; 2) изменения на ПЭТ с лигандами амилоида; 3) мутация в генах болезни Альцгеймера — PSEN1, PSEN2 или APP [86]. Разработаны также IWG-2 критерии атипичных форм БА.

NIA-AA обновила свои критерии диагностики БА и опубликовала в 2018 г. их новую версию [87]. Принципиально новым положением в ней явилось то, что верификация БА должна основываться только на выявлении характерных для этой болезни нейropaтологических изменений, т.е. соответствующих биомаркеров (*in vivo*) или патологоанатомических изменений (посмертно) [87]. Авторы обосновали это тем, что как клинически выявляемый мнестический дефицит по гиппокампальному типу, так и снижение метаболизма головного мозга по данным ПЭТ с применением 18F-2-флюоро-2-деокси-D-глюкозы или атрофия гиппокампа по данным МРТ не являются строго специфическими для БА признаками и поэтому не могут быть использованы для подтверждения ее диагноза, как это было в прежних критериях [87].

Таблица 2

«Профили биомаркеров» и определяемые ими категории обследуемых лиц (по Jack C.R.Jr. и др., 2018 [87])

Профиль биомаркеров по системе A/T/N	Трактовка результатов A/T/N	Заключение по результатам обследования
A–T–(N)–	Нормальные показатели	Отсутствие болезни Альцгеймера и нейродегенеративного заболевания головного мозга
A+T–(N)–	Патологические изменения Альцгеймера	Континуум болезни Альцгеймера
A+T+(N)–	Болезнь Альцгеймера	
A+T+(N)+	Болезнь Альцгеймера	
A+T–(N)+	Патологические изменения Альцгеймера плюс сопутствующие патологические изменения, не связанные с болезнью Альцгеймера	
A–T+(N)– A–T–(N)+ A–T+(N)+	Патологические изменения, не связанные с болезнью Альцгеймера	Отсутствие болезни Альцгеймера, но подозрение на другое нейродегенеративное заболевание головного мозга

В 2018 г. NIA-AA обновила и детализировала свою классификацию биомаркеров по системе «Амилоид / тау-протеин / нейродегенерация» (англ. Amyloid/Tau/Neurodegeneration, сокращенно A/T/N).

Группу А составили биомаркеры Аβ-бляшек, к которым относятся снижение бета-амилоидного пептида длиной 42 аминокислотных остатка (Aβ₄₂) или уменьшение соотношения Aβ₄₂/Aβ₄₀ в ЦСЖ, и/или связывание Аβ в коре головного мозга с лигандом «Питтсбургское соединение В» при ПЭТ.

В группу Т вошли биомаркеры агрегатов патологического тау-протеина, а именно — повышение уровня фосфорилированного тау-протеина (p-tau) в ЦСЖ и/или связывание тау-протеина в коре головного мозга с соответствующим ему радиотрейсером при ПЭТ. В качестве такого радиотрейсера, связывающегося с нерастворимыми филаментами гиперфосфорилированного тау-протеина в нейрофибриллярных клубках, в последние годы стал использоваться флортауципир (18F), однако пока он доступен лишь для научных исследований, но не для клинической практики [88].

Группу (N) составили такие биомаркеры нейродегенерации/повреждения нейронов (N), как повышение содержания t-tau в ЦСЖ, снижение метаболизма головного мозга по данным ПЭТ с 18F-2-флюоро-2-деокси-D-глюкозой и атрофия головного мозга по данным MPT [48, 87]. Биомаркеры группы N отражают нейродегенерацию любой природы и неспецифичны для БА.

В систему A/T/N (в отличие от критериев IWG-2) не включены генетические данные, поскольку, по мнению авторов, варианты генов не определяют наличия патологических изменений в головном мозге, а лишь указывают на индивидуальный риск их развития [87].

Для всех биомаркеров A/T/N установлены «точки отсечения» (англ. cut-off points), разделяющие уровень биомаркера на нормальный (–) или пато-

логический (+). Всего выделено 8 диагностически значимых «профилей биомаркеров», или «биомаркерных сигнатур» (от лат. *signature* — подпись), например, A+T–(N)–; A+T+(N)– и т.д. [87]. Для диагностики БА обязательно наличие у человека биомаркеров как группы А, так и группы Т (табл. 2). Выявление только биомаркеров А при отсутствии биомаркеров Т позволяет диагностировать лишь «патологические изменения Альцгеймера» (англ. Alzheimer's pathologic change) [87].

Клинический диагноз БА, согласно рекомендациям NIA-AA, должен включать как описание A/T/N профиля, так и характеристику когнитивной сферы человека с указанием того, отсутствуют ли когнитивные нарушения или же имеются умеренные когнитивные нарушения либо деменция, в соответствии с принятыми критериями диагностики последних [87].

Таким образом, система A/T/N продвигает исследования БА в направлении персонализированной медицины, поскольку сочетанное определение «биомаркерных сигнатур» и степени когнитивного снижения позволяет точнее определить место человека в континууме клинко-биологических признаков БА [13]. Система является гибкой, оставляя место для добавления в нее других биомаркеров по мере их обнаружения и проверки [59]. Например, в группу N в ближайшее время могут быть добавлены такие биомаркеры, как содержание нейрогранина в ЦСЖ и легкой цепи нейрофиламента в ЦСЖ либо крови [11, 13, 87]. Хотя описанный подход пока предназначен лишь для научных исследований, в недалеком будущем планируется его внедрение в клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Классическими ликворологическими биомаркерами болезни Альцгеймера продолжают считаться

сниженный уровень $A\beta_{42}$ (или уменьшенное соотношение $A\beta_{42}/A\beta_{40}$) и повышенный уровень фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости. Имеются все основания полагать, что в ближайшем будущем их дополнят новые биомаркеры, отражающие различные звенья патогенеза болезни Альцгеймера и пригодные как для ее скрининговой диагностики на доклинической и додементной стадиях, так и для мониторингирования течения.

Большие надежды возлагаются на оценку биомаркерных профилей, пришедших на смену отдельным индикаторам. Предполагается, что они позволят прогнозировать темпы когнитивного снижения у больных и определять мишени для их персонализированной терапии.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Преображенская И.С. Современные подходы к диагностике и лечению болезни Альцгеймера. *Медицинский совет* 2017; 10: 26–31, <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2017-10-26-31>. Preobrazhenskaya I.S. Modern approaches to diagnostics and therapy of Alzheimer disease. *Meditinskiy sovet* 2017; 10: 26–31, <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2017-10-26-31>.
2. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2019; 11(35): 52–60, <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3s-52-60>. Koberskaya N.N. Alzheimer's disease. *Nevrologia, nejropsihiatrija, psihosomatika* 2019; 11(35): 52–60, <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3s-52-60>.
3. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захаров В.В., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А., Савушкина И.Ю. Влияние возрастного фактора на «доумеренное» когнитивное снижение. *Российский неврологический журнал* 2019; 24(5): 32–37, <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2019-24-5-32-37>. Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Zakharov V.V., Grishina D.A., Lokshina A.B., Mkhitarjan E.A., Savushkina I. Yu. Influence of the age factor on pre-mild cognitive impairment. *Rossiiskij nevrologiceskij zurnal* 2019; 24(5): 32–37, <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2019-24-5-32-37>.
4. Hampel H., Toschi N., Babiloni C., Baldacci F., Black K.L., Bokde A.L.W., Bun R.S., Cacciola F., Cavado E., Chiesa P.A., Colliot O., Coman C.M., Dubois B., Duggento A., Durrleman S., Ferretti M.T., George N., Genthon R., Habert M.O., Herholz K., Koronyo Y., Koronyo-Hamaoui M., Lamari F., Langevin T., Lehericy S., Lorceau J., Neri C., Nisticò R., Nyasse-Messene F., Ritchie C., Rossi S., Santarnecchi E., Sporns O., Verdooner S.R., Vergallo A., Villain N., Younesi E., Garaci F., Lista S.; Alzheimer Precision Medicine Initiative (APMI). Revolution of Alzheimer precision neurology. Passageway of systems biology and neurophysiology. *J Alzheimers Dis* 2018; 64(s1): S47–S105, <https://doi.org/10.3233/jad-179932>.
5. Wimo A., Guerchet M., Ali G.C., Wu Y.T., Prina A.M., Winblad B., Jönsson L., Liu Z., Prince M. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimers Dement* 2017; 13(1): 1–7, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.150>.
6. Sancesario G.M., Bernardini S. Alzheimer's disease in the omics era. *Clin Biochem* 2018; 59: 9–16, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.06.011>.
7. Chen X.Q., Mobley W.C. Alzheimer disease pathogenesis: insights from molecular and cellular biology studies of oligomeric $A\beta$ and tau species. *Front Neurosci* 2019; 13: 659, <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00659>.
8. Кухарский М.С., Овчинников Р.К., Бачурин С.О. Молекулярные аспекты патогенеза и современные подходы к фармакологической коррекции болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015; 115(6): 103–114, <https://doi.org/10.17116/jnevro20151156103-114>. Kukharsky M.S., Ovchinnikov R.K., Bachurin S.O. Molecular aspects of the pathogenesis and current approaches to pharmacological correction of Alzheimer's disease. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova* 2015; 115(6): 103–114, <https://doi.org/10.17116/jnevro20151156103-114>.
9. Стефанова Н.А., Колосова Н.Г. Эволюция представлений о патогенезе болезни Альцгеймера. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология* 2016; 1: 6–13. Stefanova N.A., Kolosova N.G. Evolution of understanding of Alzheimer's disease pathogenesis. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya* 2016; 1: 6–13.
10. Toniolo S., Sen A., Husain M. Modulation of brain hyperexcitability: potential new therapeutic approaches in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21(23): 9318, <https://doi.org/10.3390/ijms21239318>.
11. Rabbito A., Dulewicz M., Kulczyńska-Przybik A., Mroczko B. Biochemical markers in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21(6): 1989, <https://doi.org/10.3390/ijms21061989>.
12. Blennow K., Zetterberg H. The past and the future of Alzheimer's disease fluid biomarkers. *J Alzheimers Dis* 2018; 62(3): 1125–1140, <https://doi.org/10.3233/jad-170773>.
13. Bjerke M., Engelborghs S. Cerebrospinal fluid biomarkers for early and differential Alzheimer's disease diagnosis. *J Alzheimers Dis* 2018; 62(3): 1199–1209, <https://doi.org/10.3233/jad-170680>.
14. Knopman D.S., Petersen R.C., Jack C.R. Jr. A brief history of "Alzheimer disease": multiple meanings separated by a common name. *Neurology* 2019; 92(22): 1053–1059, <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000007583>.
15. Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., Алексеева Л.А. Ликворологические биомаркеры нейродегенерации в ранней диагностике когнитивных нарушений. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2013; 4: 15–20. Lobzin V. Yu., Emelin A. Yu., Alekseeva L.A. Cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration in early diagnosis of cognitive impairment. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii* 2013; 4: 15–20.
16. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., Dekosky ST., Barberger-Gateau P., Cummings J., Delacourte A., Galasko D., Gauthier S., Jicha G., Meguro K., O'Brien J., Pasquier F., Robert P., Rossor M., Salloway S., Stern Y., Visser P.J., Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6(8): 734–746, <https://doi.org/10.1016/s1474-4422-070178-3>.
17. Jack C.R. Jr., Albert M.S., Knopman D.S., McKhann G.M.,

Sperling R.A., Carrillo M.C., Thies B., Phelps C.H. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7(3): 257–262, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>.

18. Sancesario G.M., Bernardini S. How many biomarkers to discriminate neurodegenerative dementia? *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; 52(6): 314–326, <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1051658>.

19. Olsson B., Lautner R., Andreasson U., Öhrfelt A., Portelius E., Bjerke M., Hölttä M., Rosén C., Olsson C., Strobel G., Wu E., Dakin K., Petzold M., Blennow K., Zetterberg H. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016; 15(7): 673–684, [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)00070-3).

20. Lista S., Toschi N., Baldacci F., Zetterberg H., Blennow K., Kilimann I., Teipel S.J., Cavado E., Dos Santos A.M., Epelbaum S., Lamari F., Dubois B., Floris R., Garaci F., Hampel H.; Alzheimer Precision Medicine Initiative (APMI). Diagnostic accuracy of CSF neurofilament light chain protein in the biomarker-guided classification system for Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2017; 108: 355–360, <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.05.010>.

21. Varma V.R., Oommen A.M., Varma S., Casanova R., An Y., Andrews R.M., O'Brien R., Pletnikova O., Troncoso J.C., Toledo J., Baillie R., Arnold M., Kastenmueller G., Nho K., Doraiswamy P.M., Saykin A.J., Kaddurah-Daouk R., Legido-Quigley C., Thambisetty M. Brain and blood metabolite signatures of pathology and progression in Alzheimer disease: a targeted metabolomics study. *PLoS Med* 2018; 15(1): e1002482, <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002482>.

22. Johnson E.C.B., Dammer E.B., Duong D.M., Ping L., Zhou M., Yin L., Higginbotham L.A., Guajardo A., White B., Troncoso J.C., Thambisetty M., Montine T.J., Lee E.B., Trojanowski J.Q., Beach T.G., Reiman E.M., Haroutunian V., Wang M., Schadt E., Zhang B., Dickson D.W., Ertekin-Taner N., Golde T.E., Petyuk V.A., De Jager P.L., Bennett D.A., Wingo T.S., Rangaraju S., Hajjar I., Shulman J.M., Lah J.J., Levey A.I., Seyfried N.T. Large-scale proteomic analysis of Alzheimer's disease brain and cerebrospinal fluid reveals early changes in energy metabolism associated with microglia and astrocyte activation. *Nat Med* 2020; 26(5): 769–780, <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0815-6>.

23. Frederiksen K.S., Nielsen T.R., Appollonio I., Andersen B.B., Riverol M., Boada M., Ceccaldi M., Dubois B., Engelborghs S., Frölich L., Hausner L., Gabelle A., Gabryelewicz T., Grimmer T., Hanseeuw B., Hort J., Hugon J., Jelic V., Koivisto A., Kramberger M.G., Lebouvier T., Lleó A., de Mendonça A., Nobili F., Ousset P.J., Perneczky R., Olde Rikkert M., Robinson D., Rouaud O., Sánchez E., Santana I., Scarmeas N., Sheardova K., Sloan S., Spuru L., Stefanova E., Traykov L., Yener G., Waldemar G. Biomarker counseling, disclosure of diagnosis and follow-up in patients with mild cognitive impairment: a European Alzheimer's disease consortium survey. *Int J Geriatr Psychiatry* 2021; 36(2): 324–333, <https://doi.org/10.1002/gps.5427>.

24. Park S.A., Han S.M., Kim C.E. New fluid biomarkers tracking non-amyloid- β and non-tau pathology in Alzheimer's disease. *Exp Mol Med* 2020; 52(4): 556–568, <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0418-9>.

25. Hampel H., Vassar R., De Strooper B., Hardy J., Willem M.,

Singh N., Zhou J., Yan R., Vanmechelen E., De Vos A., Nisticò R., Corbo M., Imbimbo B.P., Streffer J., Voytyuk I., Timmers M., Tahami Monfared A.A., Irizarry M., Albala B., Koyama A., Watanabe N., Kimura T., Yarenis L., Lista S., Kramer L., Vergallo A. The β -secretase BACE1 in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2021; 89(8): 745–756, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.02.001>.

26. McGrowder D.A., Miller F., Vaz K., Nwokocha C., Wilson-Clarke C., Anderson-Cross M., Brown J., Anderson-Jackson L., Williams L., Latore L., Thompson R., Alexander-Lindo R. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease: current evidence and future perspectives. *Brain Sci* 2021; 11(2): 215, <https://doi.org/10.3390/brainsci11020215>.

27. Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация. *Клиническая лабораторная диагностика* 2017; 62(1): 52–59. Don E.S., Tarasov A.V., Epshtein O.I., Tarasov S.A. The biomarkers in medicine: search, choice, study and validation. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2017; 62(1): 52–59.

28. Hampel H., O'Bryant S.E., Durrleman S., Younesi E., Rojkova K., Escott-Price V., Corvol J.C., Broich K., Dubois B., Lista S.; Alzheimer Precision Medicine Initiative. A Precision Medicine Initiative for Alzheimer's disease: the road ahead to biomarker-guided integrative disease modeling. *Climacteric* 2017; 20(2): 107–118, <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1287866>.

29. Татарникова О.Г., Орлов М.А., Бобкова Н.В. Бета-амилоид и тау-белок: структура, взаимодействие и прионоподобные свойства. *Успехи биологической химии* 2015; 55: 351–390. Tatarnikova O.G., Orlov M.A., Bobkova N.V. Beta amyloid and tau protein: structure, interaction and prion-like properties. *Uspehi biologicheskoy himii* 2015; 55: 351–390.

30. Галзитская О.В., Галушко Е.И., Селиванова О.М. Исследование процесса амилоидообразования А β пептида. *Успехи биологической химии* 2018; 58: 133–172. Galzitskaya O.V., Galushko E.I., Selivanova O.M. Investigation of the process of amyloid formation of A β peptide. *Uspehi biologicheskoy himii* 2018; 58: 133–172.

31. Han S.H., Kim J.S., Lee Y., Choi H., Kim J.W., Na D.L., Yang E.G., Yu M.H., Hwang D., Lee C., Mook-Jung I. Both targeted mass spectrometry and flow sorting analysis methods detected the decreased serum Apolipoprotein E level in Alzheimer's disease patients. *Mol Cell Proteomics* 2014; 13(2): 407–419, <https://doi.org/10.1074/mcp.m113.028639>.

32. Paterson R.W., Heywood W.E., Heslegrave A.J., Magdalino N.K., Andreasson U., Sirka E., Bliss E., Slattery C.F., Toombs J., Svensson J., Johansson P., Fox N.C., Zetterberg H., Mills K., Schott J.M. A targeted proteomic multiplex CSF assay identifies increased malate dehydrogenase and other neurodegenerative biomarkers in individuals with Alzheimer's disease pathology. *Transl Psychiatry* 2016; 15: e952, <https://doi.org/10.1038/tp.2016.194>.

33. Venegas C., Heneka M.T. Danger-associated molecular patterns in Alzheimer's disease. *J Leukoc Biol* 2017; 101(1): 87–98, <https://doi.org/10.1189/jlb.3mr0416-204r>.

34. Tran J., Chang D., Hsu F., Wang H., Guo Z. Cross-seeding between A β_{40} and A β_{42} in Alzheimer's disease. *FEBS Lett* 2017; 591(1): 177–185, <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12526>.

35. Janelidze S., Zetterberg H., Mattsson N., Palmqvist S., Vanderstichele H., Lindberg O., van Westen D., Stomrud E., Minthon L., Blenn

now K.; Swedish BioFINDER study group; Hansson O. CSF Abeta42/Abeta40 and Abeta42/Abeta38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3(3): 154–165, <https://doi.org/10.1002/acn3.274>.

36. Lista S., Hampel H. Synaptic degeneration and neurogranin in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2017; 17(1): 47–57, <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1204234>.

37. Marttinen M., Takalo M., Natunen T., Wittrahm R., Gab-bouj S., Kempainen S., Leinonen V., Tanila H., Haapasalo A., Hiltunen M. Molecular mechanisms of synaptotoxicity and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Front Neurosci* 2018; 12: 963, <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00963>.

38. Sarkar S., Biswas S.C. Astrocyte subtype-specific approach to Alzheimer's disease treatment. *Neurochem Int* 2021; 145: 104956, <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.104956>.

39. Zuen A.R., Casolini P., Lattanzi R., Maftai D. Chemokines in Alzheimer's disease: new insights into prokineticins, chemokine-like proteins. *Front Pharm* 2019; 10: 622, <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00622>.

40. Ferreira D., Perestelo-Pérez L., Westman E., Wahlund L.O., Sarría A., Serrano-Aguilar P. Meta-review of CSF core biomarkers in Alzheimer's disease: the state-of-the-art after the new revised diagnostic criteria. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 47.

41. Bettcher B.M., Johnson S.C., Fitch R., Casaletto K.B., Hefernan K.S., Asthana S., Zetterberg H., Blennow K., Carlsson C.M., Neuhaus J., Bendlin B.B., Kramer J.H. Cerebrospinal fluid and plasma levels of inflammation differentially relate to CNS markers of Alzheimer's disease pathology and neuronal damage. *J Alzheimers Dis* 2018; 62: 385–397, <https://doi.org/10.3233/jad-170602>.

42. Ye L.Q., Li X.Y., Zhang Y.B., Cheng H.R., Ma Y., Chen D.F., Tao Q.Q., Li H.L., Wu Z.Y. The discriminative capacity of CSF β -amyloid 42 and Tau in neurodegenerative diseases in the Chinese population. *J Neurol Sci* 2020; 412: 116756, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116756>.

43. Llorens F., Schmitz M., Knipper T., Schmidt C., Lange P., Fischer A., Hermann P., Fischer A., Zerr I. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease show different but partially overlapping profile compared to vascular dementia. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 289, <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00289>.

44. Pîrșcoveanu D.F.V., Pirici I., Tudorică V., Bălșeanu T.A., Albu V.C., Bondari S., Bumbea A.M., Pîrșcoveanu M. Tau protein in neurodegenerative diseases — a review. *Rom J Morphol Embryol* 2017; 58(4): 1141–1150.

45. Shaw L.M., Hansson O., Manuilova E., Masters C.L., Doecke J.D., Li Q.X., Rutz S., Widmann M., Leinenbach A., Blennow K. Method comparison study of the Elecsys® β -Amyloid (1–42) CSF assay versus comparator assays and LC-MS/MS. *Clin Biochem* 2019; 72: 7–14, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.05.006>.

46. Begcevic I., Brinc D., Brown M., Martinez-Morillo E., Goldhardt O., Grimmer T., Magdolen V., Batruch I., Diamandis E.P. Brain-related proteins as potential CSF biomarkers of Alzheimer's disease: a targeted mass spectrometry approach. *J Proteom* 2018; 182: 12–20, <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.04.027>.

47. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Труфанов А.Г. Церебральные нарушения обмена железа как основа развития и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2018; 53: 68–77,

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2018-3-63-68-77>. Litvinenko I.V., Krasakov I.V., Trufanov A.G. Cerebral disorders of iron metabolism as the basis for the development and progression of neurodegenerative diseases. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii* 2018; 53: 68–77, <https://doi.org/10.32863/1682-7392-2018-3-63-68-77>.

48. Dubois B., Hampel H., Feldman H.H., Scheltens P., Aisen P., Andrieu S., Bakardjian H., Benali H., Bertram L., Blennow K., Broich K., Cavedo E., Crutch S., Dartigues J.F., Duyckaerts C., Epelbaum S., Frisoni G.B., Gauthier S., Genthon R., Gouw A.A., Habert M.O., Holtzman D.M., Kivipelto M., Lista S., Molinuevo J.L., O'Bryant S.E., Rabinovici G.D., Rowe C., Salloway S., Schneider L.S., Sperling R., Teichmann M., Carrillo M.C., Cummings J., Jack C.R. Jr. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement* 2016; 12(3): 292–323, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>.

49. Baldacci F., Lista S., Garaci F., Bonuccelli U., Toschi N., Hampel H. Biomarker-guided classification scheme of neurodegenerative diseases. *J Sport Health Sci* 2016; 5(4): 383–387, <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2016.08.007>.

50. Schindler S.E., Li Y., Todd K.W., Herries E.M., Henson R.L., Gray J.D., Wang G., Graham D.L., Shaw L.M., Trojanowski J.Q., Hassenstab J.J., Benzinger T.L.S., Cruchaga C., Jucker M., Levin J., Chhatwal J.P., Noble J.M., Ringman J.M., Graff-Radford N.R., Holtzman D.M., Ladenson J.H., Morris J.C., Bateman R.J., Xiong C., Fagan A.M.; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Emerging cerebrospinal fluid biomarkers in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2019; 15(5): 655–665, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.12.019>.

51. Agliardi C., Guerini F.R., Zanzottera M., Bianchi A., Nemni R., Clerici M. SNAP-25 in serum is carried by exosomes of neuronal origin and is a potential biomarker of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2019; 56(8): 5792–5798, <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1501-x>.

52. Zhang H., Therriault J., Kang M.S., Ng K.P., Pascoal T.A., Rosa-Neto P., Gauthier S.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid synaptosomal-associated protein 25 is a key player in synaptic degeneration in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2018; 10(1): 80, <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0407-6>.

53. Rauchmann B.S., Schneider-Axmann T., Alexopoulos P., Perneczky R. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. CSF soluble TREM2 as a measure of immune response along the Alzheimer's disease continuum. *Neurobiol Aging* 2019; 74: 182–190, <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.022>.

54. Zetterberg H., Skillbäck T., Mattsson N., Trojanowski J.Q., Portelius E., Shaw L.M., Weiner M.W., Blennow K.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of cerebrospinal fluid neurofilament light concentration with Alzheimer disease progression. *JAMA Neurol* 2016; 73(1): 60–67, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.3037>.

55. Babić Leko M., Borovečki F., Dejanović N., Hof P.R., Šimić G. Predictive value of cerebrospinal fluid Visinin-like protein-1 levels for Alzheimer's disease early detection and differential diagnosis in patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2016; 50(3): 765–778, <https://doi.org/10.3233/jad-150705>.

56. Kirkwood C.M., MacDonald M.L., Schempf T.A., Vatsa-

- vayi A.V., Ikonovic M.D., Koppel J.L., Ding Y., Sun M., Kofler J.K., Lopez O.L., Yates N.A., Sweet R.A. Altered levels of Visinin-like protein 1 correspond to regional neuronal loss in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016; 75(2): 175–182, <https://doi.org/10.1093/jnen/nlv018>.
57. Sutphen C.L., McCue L., Herries E.M., Xiong C., Ladenson J.H., Holtzman D.M., Fagan A.M. ADNI. Longitudinal decreases in multiple cerebrospinal fluid biomarkers of neuronal injury in symptomatic late onset Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14(7): 869–879, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.01.012>.
58. Shen X.N., Niu L.D., Wang Y.J., Cao X.P., Liu Q., Tan L., Zhang C., Yu J.T. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis and systematic review of 170 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(5): 590–598, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319148>.
59. Jack C.R. Jr., Bennett D.A., Blennow K., Carrillo M.C., Feldman H.H., Frisoni G.B., Hampel H., Jagust W.J., Johnson K.A., Knopman D.S., Petersen R.C., Scheltens P., Sperling R.A., Dubois B. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 2016; 87(5): 539–547, <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002923>.
60. Yuan A., Rao M.V., Veeranna N.R.A., Nixon R.A. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017; 9(4): a018309, <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018309>.
61. Lewczuk P., Ermann N., Andreasson U., Schultheis C., Podhorna J., Spitzer P., Maler J.M., Kornhuber J., Blennow K., Zetterberg H. Plasma neurofilament light as a potential biomarker of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2018; 10(1): 71, <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0404-9>.
62. Olsson B., Portelius E., Cullen N.C., Sandelius Å., Zetterberg H., Andreasson U., Höglund K., Irwin D.J., Grossman M., Weintraub D., Chen-Plotkin A., Volk D., McCluskey L., Elman L., Shaw L.M., Toledo J.B., McBride J., Hernandez-Con P., Lee V.M., Trojanowski J.Q., Blennow K. Association of cerebrospinal fluid neurofilament light protein levels with cognition in patients with dementia, motor neuron disease, and movement disorders. *JAMA Neurol* 2019; 76(3): 318–325, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3746>.
63. Gaetani L., Blennow K., Calabresi P., Di Filippo M., Parnetti L., Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(8): 870–881, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320106>.
64. Dhiman K., Gupta V.B., Villemagne V.L., Eratne D., Graham P.L., Fowler C., Bourgeat P., Li Q.X., Collins S., Bush A.I., Rowe C.C., Masters C.L., Ames D., Hone E., Blennow K., Zetterberg H., Martins R.N. Cerebrospinal fluid neurofilament light concentration predicts brain atrophy and cognition in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)* 2020; 12(1): e12005, <https://doi.org/10.1002/dad2.12005>.
65. Rentsendorj A., Sheyn J., Fuchs D.T., Daley D., Salumbides B.C., Schubloom H.E., Hart N.J., Li S., Hayden E.Y., Teplow D.B., Black K.L., Koronyo Y., Koronyo-Hamaoui M. A novel role for osteopontin in macrophage-mediated amyloid- β clearance in Alzheimer's models. *Brain Behav Immun* 2018; 67: 163–180, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.08.019>.
66. Thordardottir S., Almkvist O., Johansson C., Zetterberg H., Blennow K., Graff C. Cerebrospinal fluid YKL-40 and neurogranin in familial Alzheimer's disease: a pilot study. *J Alzheimers Dis* 2020; 76(3): 941–953, <https://doi.org/10.3233/jad-191261>.
67. Mavroudis I.A., Petridis F., Chatzikonstantinou S., Kazis D. A meta-analysis on CSF neurogranin levels for the diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32(9): 1639–1646, <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01326-z>.
68. Öhrfelt A., Brinkmalm A., Dumurgier J., Brinkmalm G., Hansson O., Zetterberg H., Bouaziz-Amar E., Hugon J., Paquet C., Blennow K. The pre-synaptic vesicle protein synaptotagmin is a novel biomarker for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2016; 8(1): 41, <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0208-8>.
69. Tible M., Sandelius Å., Höglund K., Brinkmalm A., Cognat E., Dumurgier J., Zetterberg H., Hugon J., Paquet C., Blennow K. Dissection of synaptic pathways through the CSF biomarkers for predicting Alzheimer's disease. *Neurology* 2020; 95(8): e953–e961, <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000010131>.
70. Wellington H., Paterson R.W., Portelius E., Törnqvist U., Magdalino N., Fox N.C., Blennow K., Schott J.M., Zetterberg H. Increased CSF neurogranin concentration is specific to Alzheimer disease. *Neurology* 2016; 86(9): 829–835, <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002423>.
71. Tarawneh R., D'Angelo G., Crimmins D., Herries E., Griest T., Fagan A.M., Zipfel G.J., Ladenson J.H., Morris J.C., Holtzman D.M. Diagnostic and prognostic utility of the synaptic marker neurogranin in Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2016; 73: 561–571, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0086>.
72. Querol-Vilaseca M., Colom-Cadena M., Pegueroles J., San Martín-Paniello C., Clarimon J., Belbin O., Fortea J., Lleó A. YKL-40 (Chitinase 3-like 1) is expressed in a subset of astrocytes in Alzheimer's disease and other tauopathies. *J Neuroinflammation* 2017; 14(1): 118, <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0893-7>.
73. Janelidze S., Mattsson N., Stomrud E., Lindberg O., Palmqvist S., Zetterberg H., Blennow K., Hansson O. CSF biomarkers of neuroinflammation and cerebrovascular dysfunction in early Alzheimer disease. *Neurology* 2018; 91: e867–e877, <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000006082>.
74. Körtvélyessy P., Gukasjan A., Sweeney-Reed C.M., Heinze H.J., Thurner L., Bittner D.M. Progranulin and amyloid- β levels: relationship to neuropsychology in frontotemporal and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015; 46(2): 375–380, <https://doi.org/10.3233/jad-150069>.
75. Suárez-Calvet M., Capell A., Araque Caballero M.Á., Morenas-Rodríguez E., Fellerer K., Franzmeier N., Kleinberger G., Eren E., Deming Y., Piccio L., Karch C.M., Cruchaga C., Paumier K., Bateman R.J., Fagan A.M., Morris J.C., Levin J., Danek A., Jucker M., Masters C.L., Rossor M.N., Ringman J.M., Shaw L.M., Trojanowski J.Q., Weiner M., Ewers M., Haass C.; Dominantly Inherited Alzheimer Network; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. CSF progranulin increases in the course of Alzheimer's disease and is associated with sTREM 2, neurodegeneration and cognitive decline. *EMBO Mol Med* 2018; 10(12): e9712, <https://doi.org/10.15252/emmm.201809712>.
76. Mendsaikhana A., Tooyama I., Walker D.G. Microglial progranulin: involvement in Alzheimer's disease and neurodegenerative diseases. *Cells* 2019; 8(3): 230, <https://doi.org/10.3390/cells8030230>.
77. Oeckl P., Halbgebauer S., Anderl-Straub S., Steinacker P.,

Huss A.M., Neugebauer H., von Arnim C.A., Diehl-Schmid J., Grimmer T., Kornhuber J., Lewczuk P., Danek A.; Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration German; Ludolph A.C., Otto M. Glial fibrillary acidic protein in serum is increased in Alzheimer's disease and correlates with cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis* 2019; 67(2): 481–488, <https://doi.org/10.3233/jad-180325>.

78. Gratuze M., Leyns C.E.G., Holtzman D.M. New insights into the role of TREM2 in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2018; 13(1): 66, <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0298-9>.

79. Li J.T., Zhang Y. TREM2 regulates innate immunity in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2018; 15: 107, <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1148-y>.

80. Liu D., Cao B., Zhao Y., Huang H., McIntyre R.S., Rosenblatt J.D., Zhou H. Soluble TREM2 changes during the clinical course of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurosci Lett* 2018; 686: 10–16, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.08.038>.

81. Ma L.Z., Tan L., Bi Y.L., Shen X.N., Xu W., Ma Y.H., Li H.Q., Dong Q., Yu J.T. Dynamic changes of CSF sTREM2 in preclinical Alzheimer's disease: the CABLE study. *Mol Neurodegener* 2020; 15(1): 25, <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00374-8>.

82. Yang J., Fu Z., Zhang X., Xiong M., Meng L., Zhang Z. TREM2 ectodomain and its soluble form in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2020; 17(1): 204, <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01878-2>.

83. Salminen A., Kauppinen A., Kaarniranta K. Hypoxia/ischemia activate processing of Amyloid Precursor Protein: impact of vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2017; 140(4): 536–549, <https://doi.org/10.1111/jnc.13932>.

84. Diouf I., Fazlollahi A., Bush A.I., Ayton S.; Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid ferritin levels predict brain hypometabolism in people with underlying β -amyloid pathology. *Neurobiol Dis* 2019; 124: 335–339, <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.12.010>.

85. Visser P.J., Vos S., van Rossum I., Scheltens P. Comparison of International Working Group criteria and National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2012; 8(6): 560–563, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.008>.

86. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C., Hampel H., Molinuevo J.L., Blennow K., DeKosky S.T., Gauthier S., Selkoe D., Bateman R., Cappa S., Crutch S., Engelborghs S., Frisoni G.B., Fox N.C., Galasko D., Habert M.O., Jicha G.A., Nordberg A., Pasquier F., Rabinovici G., Robert P., Rowe C., Salloway S., Sarazin M., Epelbaum S., de Souza L.C., Vellas B., Visser P.J., Schneider L., Stern Y., Scheltens P., Cummings J.L. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13(6): 614–629, [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70090-0).

87. Jack C.R. Jr., Bennett D.A., Blennow K., Carrillo M.C., Dunn B., Haeberlein S.B., Holtzman D.M., Jagust W., Jessen F., Karlawish J., Liu E., Molinuevo J.L., Montine T., Phelps C., Rankin K.P., Rowe C.C., Scheltens P., Siemers E., Snyder H.M., Sperling R.; Contributors. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2018; 14(4): 535–562, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.

88. Fleisher A.S., Pontecorvo M.J., Devous M.D. Sr., Lu M., Aroora A.K., Truocchio S.P., Aldea P., Flitter M., Locascio T., Devine M., Siderowf A., Beach T.G., Montine T.J., Serrano G.E., Curtis C., Perrin A., Salloway S., Daniel M., Wellman C., Joshi A.D., Irwin D.J., Lowe V.J., Seeley W.W., Ikonomovic M.D., Masdeu J.C., Kennedy I., Harris T., Navitsky M., Southekal S., Mintun M.A.; A16 Study Investigators. Positron emission tomography imaging with [18 F]flor-taucipir and postmortem assessment of Alzheimer disease neuropathologic changes. *JAMA Neurol* 2020; 77(7): 829–839, <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0528>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

В.Н. Григорьева, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

К.А. Машкович, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Григорьева Вера Наумовна,
e-mail: vrg@yandex.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

COVID-19 И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ИСХОДЫ, РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ГЛИКЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

УДК 616.98:578.834.1:616.379-008.64

14.01.02 — эндокринология; 14.01.04 — внутренние болезни

Поступила 05.02.2021

Д. В. Беликина^{1,2}, Т. А. Некрасова¹, Е. С. Малышева^{1,2}, Л. Г. Стронгин¹, Е. С. Некаева^{1,2}, А. В. Петров^{1,2},
А. А. Лавренюк¹, М. Л. Будкина¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород;

²Инфекционный стационар для оказания стационарной помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на базе Института педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, г. Нижний Новгород

Цель исследования: изучить клинические особенности COVID-19 у больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД), оценить значимость воспалительных и гликемических нарушений.

Материалы и методы. Наблюдались 139 больных с COVID-19 в течение периода госпитализации. Основную группу составили 57 больных COVID-19 и СД (средний возраст 60,20±11,75 года), контрольную группу — 82 заболевших без СД (средний возраст 53,90±15,52 года). Тяжесть вирусного пневмонита и потребность в респираторной поддержке определяли по алгоритму SMRT-CO. Как конечную точку для оценки неблагоприятного исхода рассматривали перевод в отделение интенсивной терапии и/или смерть. Определяли объем повреждения легочной ткани с помощью КТ, сатурацию кислорода по пульсоксиметрии, С-реактивный белок (СРБ), HbA1c, гликемию и др. параметры.

Результаты и обсуждение. При поступлении группа больных с СД характеризовалась значимо большими баллами клинического риска по шкале SMRT-CO, объемами повреждения легких по КТ, процентом лиц с остаточным повреждением легких ≥50% при выписке, периодом госпитализации по койко-дням. Они имели высокие уровни СРБ и замедленные сроки их нормализации. Гликемия при поступлении прямо коррелировала с рядом показателей тяжести пневмонита. Предиктором конечной точки для всех больных был СРБ на 3–5-й день лечения.

Заключение. Течение COVID-19 на фоне СД характеризуется тяжестью и большей выраженностью вирусного пневмонита. К наиболее важным патогенетическим механизмам, лежащим в основе тяжелого течения сочетанной патологии, относятся дополнительная активация воспалительных процессов и гипергликемия.

Ключевые слова: сахарный диабет; COVID-19; СРБ; гипергликемия.

COVID-19 AND DIABETES MELLITUS: FEATURES OF THE COURSE, OUTCOMES, THE ROLE OF INFLAMMATORY AND GLYCEMIC DISORDERS

D. V. Belikina^{1,2}, T. A. Nekrasova¹, E. S. Malysheva^{1,2}, L. G. Strongin¹, E. S. Nekaeva^{1,2}, A. V. Petrov^{1,2}, A. A. Lavrenyuk¹, M. L. Budkina¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Infectious hospital to provide inpatient care for patients with new coronavirus infection (COVID-19) on the basis of Institute of Pediatrics of the University hospital of the PRMU, Nizhny Novgorod

Aim of the study: to study the clinical features of COVID-19 in patients with concomitant diabetes mellitus (DM), to assess the significance of inflammatory and glycemic disorders.

Materials and methods. 139 patients with COVID-19 were observed. All patients were divided into 2 groups: the main group — 57 COVID-19 patients with concomitant DM (mean age 60.20±11.75 years) and the control group — 82 patients without DM (mean age 53.90±15.52 years). The assessment of viral pneumonitis severity and the patient's need for respiratory support was determined by SMRT-CO algorithm. Endpoint for poor outcome assessment was defined as transfer to the intensive care unit and/or deaths. The volume of lung tissue damage was assessed by CT, oxygen saturation by pulse oximetry. Standard methods were used to study markers of systemic inflammation (including C-reactive protein (CRP)) and other parameters.

Results and discussion. The group of patients with DM was characterized by significantly higher clinical risk scores of SMRT-CO scale, larger volume of lung damage by CT; larger percentage of individuals with residual lung damage ≥50% at discharge; longer hospitalization period according to the bed-day index ($p \leq 0.05$). They had high levels of CRP and a slow time of their normalization ($p \leq 0.05$). Glycemia at admission directly correlated with a number of indicators of the severity of pneumonitis. The predictor of the end point for all patients was CRP on day 3–5 of treatment (OR 1,02 [1,00; 1,03], $p \leq 0,001$).

Conclusion. COVID-19 in patients with DM is characterized by more severe course with the greater severity of viral pneumonitis. The most important pathogenetic mechanisms underlying the severe course of combined pathology include additional activation of inflammatory processes and hyperglycemia.

Key words: diabetes mellitus; COVID-19; CRP; hyperglycemia.

ВВЕДЕНИЕ

Сопутствующий сахарный диабет (СД) негативно влияет на прогноз больных COVID-19, ассоциируясь с высокими показателями смертности, осложнений и потребности в интенсивной терапии [1–3]. Данная проблема актуальна и для России, где примерно четверть всех заболевших COVID-19 имеют сопутствующий СД [4], и летальность среди них, по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации, достигает 15,2% [5].

Патофизиологические причины тяжелого течения вирусной инфекции SARS-CoV-2 при СД активно изучаются и, в том числе, включают:

- 1) негативное влияние гипергликемии на течение любой инфекции [6, 7];
- 2) повреждение β -клеток при COVID-19, с дальнейшим ростом гипергликемии и дополнительной активацией провоспалительных механизмов [8, 9];
- 3) взаимное наложение и усугубление характерных для СД и COVID-19 системных воспалительных сдвигов, включая нарушения продукции цитокинов и элиминации микроорганизмов [10–14];
- 4) влияние вируса SARS-CoV-2 на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, с дисбалансом ангиотензинов и ростом инсулинорезистентности [15].

Выявление общих звеньев патогенеза СД и COVID-19

и механизмов их взаимного отягощения — ключевой фактор для прогнозирования осложнений и обоснования оптимального лечения сочетанной патологии. С этой точки зрения, изучение клинических и метаболических особенностей протекания вирусной инфекции SARS-CoV-2 на фоне СД представляется актуальной научной задачей.

Цель работы — изучить течение COVID-19 при сопутствующем сахарном диабете, оценить влияние нарушений углеводного обмена и системного воспаления на тяжесть сочетанной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование, в ходе которого наблюдались 139 больных с COVID-19, поступивших в инфекционный стационар на базе Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава РФ с 18 мая по 13 июля 2020 г.

Критериями включения в исследование были: 1) положительный анализ на COVID-19 по мазку из носоглотки и ротоглотки и 2) вирусный пневмонит по результатам компьютерной томографии (КТ). Все пациенты были разделены на две группы: основную (57 больных COVID-19 с сопутствующим СД) и контрольную (82 заболевших без СД). В качестве критериев включения пациентов в основную группу учитыва-

лись наличие анамнеза СД и/или уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) выше верхней границы нормы при поступлении.

Дизайн работы предполагал сравнительную оценку исходных клинических и метаболических показателей у пациентов обеих групп и отслеживание их в динамике на протяжении госпитализации. Для выявления неблагоприятных исходов была использована композитная точка (потребность в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и/или смерть пациента).

При сравнении исходных демографических показателей больные без СД ожидаемо характеризовались меньшим возрастом ($53,90 \pm 15,52$ против $60,20 \pm 11,75$ года, $p \leq 0,05$) и индексом массы тела ИМТ ($29,60 \pm 4,81$ против $31,70 \pm 5,58$ кг/м², $p \leq 0,05$). Отсутствовали различия между контрольной и основной группами по половому составу (женщин 52 (63,4±5,3%) и мужчин 39 (68,4±6,2%) соответственно) и по длительности COVID-19 до дня госпитализации ($10,00 \pm 3,65$ против $10,40 \pm 8,44$ дня, $p \geq 0,05$).

Что касается коморбидной патологии в группах наблюдения (табл. 1), то среди больных COVID-19 с сопутствующим СД закономерно чаще выявлялись ожирение и артериальная гипертензия, и отсутствовали различия по распространенности ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, ревматологических заболеваний, болезней желудочно-кишечного тракта и другой патологии.

Нозологическая структура диабета среди заболевших COVID-19 характеризовалась преобладанием СД 2-го типа (55 из 57 больных с сочетанной патологией, или 96,5±2,4%); у 2 пациенток (3,5±2,4%) был СД 1-го типа (табл. 2).

Уровень гликированного гемоглобина при госпитализации определяли у всех пациентов с нарушениями углеводного обмена. В группе больных с сочетанием COVID-19 и СД он составил $8,20 \pm 1,81\%$, в том числе среди лиц с анамнезом СД — $8,80 \pm 1,69\%$. В подгруппе впервые выявленного СД средний HbA1c достигал $7,60 \pm 1,78\%$, но при этом его повышение имелось у всех обследованных. Очевидно, вирусная инфекция SARS-CoV-2 может вести к манифестации клинических проявлений недиагностированного СД. При этом не удалось получить данных относительно возможности развития СД у заболевших COVID-19 без исходных нарушений углеводного обмена.

Сахароснижающая терапия пациентам основной группы назначалась согласно общепринятым рекомендациям [16]. При этом только инсулинотерапию получали 18 больных (31,6±6,2%), инсулинотерапию в сочетании с пероральными сахароснижающими средствами (ПСС) — 5 человек (8,8±3,8%), только ПСС — 11 (19,3±5,2%). В качестве ПСС использовали препараты сульфонилмочевины.

Таблица 1

Коморбидная патология в группах наблюдения

Заболевание	Группа 1 (без СД), n=82, p±σ _p , %	Группа 2 (с СД), n=57, p±σ _p , %
Ожирение	30,5±5,1	59,6±6,5**
Артериальная гипертензия	50,0±5,5	75,4±5,7*
Ишемическая болезнь сердца	22,0±4,6	33,3±6,2
Хр. сердечная недостаточность	2,4±1,7	3,5±2,4
Хр. обструктивная болезнь легких	4,9±2,4	5,3±3,0
Бронхиальная астма	3,7±2,1	7,0±3,4
Ревматологические заболевания	1,2±1,2	3,5±2,4
Болезни почек	7,3±2,9	12,3±4,4
Онкологическая патология	6,1±2,6	1,8±1,7
Болезни ЖКТ	28,0±4,9	15,8±4,8

Примечание: статистическая значимость различий между основной и контрольной группами, * — $p \leq 0,01$; ** — $p \leq 0,001$.

Таблица 2

Нозологические особенности СД среди заболевших COVID-19

СД (тип; стаж)	Всего, p±σ _p , % от числа всех боль- ных COVID-19	Пол муж./жен., абс. число	Средний возраст, лет
СД, всего	41,0±4,2	18/39	60,20±11,75
СД 2-го типа:			
– впервые выявленный	39,6±4,1	18/37	59,60±11,63
– СД-2 ≤5 лет	20,8±3,4	12/17	59,80±10,68
– СД-2 >5 лет	6,6±2,1	4/5	59,90±12,77
	12,2±2,8	2/15	62,70±12,97
СД 1-го типа	1,4±1,0	0/2	48,00±11,31

Тяжесть вирусного пневмонита и потребность пациента в респираторной поддержке определяли по алгоритму SMRT-CO. Объем повреждения легочной ткани оценивали с помощью КТ, сатурацию кислорода (SpO₂) — посредством пульсоксиметрии. Стандартными методами исследовали гематологические показатели и маркеры системного воспаления (включая С-реактивный белок, СРБ). Гликированный гемоглобин HbA1c% определяли на приборе Nycocard-ReaderII, профиль гликемии — с помощью стационарного лабораторного анализатора.

Статистическую обработку данных проводили в программах Statistica 12.0 и MedCalc. Для определения характера распределения был использован критерий Колмогорова–Смирнова. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках применяли метод Манна–Уитни, качественных данных — хи-квадрат и Фишера, для сравнения двух количественных показателей в динамике — метод Уилкоксона. Для предварительной оценки множествен-

ных сравнений в динамике прибегали к методу Фридмана. Корреляционные взаимосвязи оценивались с помощью критерия Спирмена. Зависимость дихотомических переменных от независимых переменных изучалась методом логистической регрессии. При описании выборок в случае нормального распределения использовали среднее $\pm$ квадратическое отклонение ($M \pm s$); при отличном от нормального распределении результаты представляли в виде Me [МКИ], где Me — медиана, МКИ — межквартильный интервал. Для описания качественных показателей (долей) применялись процентные доли и их стандартные отклонения ($p \pm \sigma_p, \%$). Различия при $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении группа больных с СД характеризовалась (табл. 3) значимо большими баллами кли-

нического риска по шкале SMRT-CO, объемами повреждения легких по КТ, долей пациентов с сатурацией кислорода менее 95 (при семикратно большем проценте больных с SpO_2 менее 90%), а также снижением исходного уровня SpO_2 относительно контроля.

В динамике замедленное и неполное восстановление легочной ткани у больных с СД подтверждалось большими долями пациентов с SpO_2 менее 95% через одну и две недели лечения, увеличением сроков нормализации SpO_2 (приблизительно вдвое), большим процентом лиц с остаточным повреждением легких $\geq 50\%$ по КТ при выписке.

Как результат, при сопутствующем СД больные COVID-19 нуждались в более продолжительном стационарном лечении (по показателю койко-дня).

Еще одним следствием большей тяжести легочных нарушений при сочетанной патологии стала необходимость интенсификации терапии COVID-19

Таблица 3

Показатели клинического течения COVID-19 в группах наблюдения

Показатель	Группа 1 (без СД), n=82	Группа 2 (СД), n=57
Доли лиц с различным объемом повреждения легких по КТ ($p \pm \sigma_p, \%$) При поступлении: • до 50% • $\geq 50\%$ При выписке (если проведена): • до 50% • $\geq 50\%$	69,5 $\pm$ 5,1 28,5 $\pm$ 5,1 84,1 $\pm$ 4,0 12,2 $\pm$ 3,6	56,1 $\pm$ 6,6 43,9 $\pm$ 6,6 70,1 $\pm$ 6,9* 26,3 $\pm$ 5,8*
Процент повреждения легких При поступлении При выписке <i>R</i> дин.	42,10 $\pm$ 19,13 32,00 $\pm$ 15,93 $\leq 0,0000$	48,40 $\pm$ 16,84* 42,20 $\pm$ 20,07** $\leq 0,0001$
Шкала SMRT-CO (баллы)	2,00 $\pm$ 1,14	3,0 [1,0; 3,0]*
Снижение SpO_2 ($p \pm \sigma_p, \%$) При поступлении: $SpO_2 \geq 95$ SpO_2 92–94 $SpO_2 < 90$ Через 1 неделю: $SpO_2 \geq 95$ SpO_2 92–94 $SpO_2 < 90$ Через 2 недели: $SpO_2 \geq 95$ SpO_2 92–94 $SpO_2 < 90$	81,7 $\pm$ 4,3 15,8 $\pm$ 4,0 2,5 $\pm$ 1,7 90,2 $\pm$ 3,3 9,8 $\pm$ 3,3 0 95,1 $\pm$ 2,4 4,9 $\pm$ 2,4 0	52,7 $\pm$ 6,5*** 29,8 $\pm$ 6,1* 17,5 $\pm$ 5,0** 59,6 $\pm$ 6,6*** 28,1 $\pm$ 5,9** 12,3 $\pm$ 4,4 75,4 $\pm$ 5,7*** 24,6 $\pm$ 5,7*** 0
SpO_2 при поступлении	93,60 $\pm$ 3,71	91,80 $\pm$ 4,92*
День нормализации SpO_2	4,80 $\pm$ 4,57	9,50 $\pm$ 6,77***
Койко-день	14,8 $\pm$ 5,1	16,40 $\pm$ 4,87*
Неблагоприятный исход ($p \pm \sigma_p, \%$) Лечение в ОРИТ Летальный исход	14,6 $\pm$ 3,9 14,6 $\pm$ 3,9 7,3 $\pm$ 2,9	26,3 $\pm$ 5,8 21,1 $\pm$ 5,4 8,8 $\pm$ 3,7

Примечания: статистическая значимость различий между основной и контрольной группами: * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$; *** — $p \leq 0,001$; *R*дин — статистическая значимость различий показателей в динамике (от поступления до выписки).

(табл. 4). На фоне СД значимо чаще назначалась современная иммуносупрессанты (в 3,2 раза), глюкокортикостероиды (в 1,8 раза), комбинированные противовирусные препараты (в 6,2 раза), а также антибактериальные препараты внутривенно (включая левофлоксацин и амоксициллина клавуланат).

Для выявления механизмов и факторов, ассоциированных с тяжестью COVID-19, использовали корреляционный анализ: для всех больных ($n=139$) исследовали достоверные взаимосвязи значений риска по SMRT-CO с демографическими и клиническими показателями. Из клинических показателей с высоким риском по шкале SMRT-CO ассоциировалось лишь наличие таких сопутствующих заболеваний, как СД ($p=0,17$, $p\leq 0,05$), болезни почек (включая диабетическую нефропатию, $p=0,23$, $p\leq 0,01$), а также, на уровне тенденции, ИБС ($p=0,16$, $p=0,053$). Можно заключить, что СД относится к наиболее значимым сопутствующим болезням, утяжеляющим COVID-19. Единственным демографическим показателем, статистически значимо связанным с тяжестью COVID-19 по SMRT-CO, оказался возраст ($p=0,19$, $p\leq 0,05$).

При этом следует учесть, что ряд научных работ подтвердил независимый от возраста вклад СД в риск тяжелого течения COVID-19. В том числе на это указывают и наши ранее опубликованные данные: сопоставляя две группы больных COVID-19 с и без СД, подобранные по принципу «случай-контроль» и сбалансированные по возрасту, мы отмечали большую тяжесть вирусной инфекции при наличии СД [17].

Уровень гликемии при поступлении был ожидаемо выше на фоне СД (табл. 5) и оставался повышенным в первые дни стационарного периода (несмотря на интенсификацию сахароснижающей терапии). В том числе в первые сутки лечения в основной группе уровень глюкозы до и через 2 часа после завтрака, обеда и ужина составлял $7,80\pm 2,68$, $10,40\pm 1,88$; $10,30\pm 5,55$, $10,90\pm 5,82$; $9,30\pm 3,65$ и $13,00\pm 3,66$ ммоль/л соответственно.

Поддержанию гипергликемии при сочетании COVID-19 и СД может способствовать комплекс факторов, связанных как с последствиями собственно вирусной инфекции SARS-CoV-2, так и с проводимой терапией (например, ГКС, которые назначались 43,9% лиц с COVID-19 и СД).

В свою очередь, гипергликемия ухудшает прогноз в случае любой респираторной инфекции [18], провоцирует иммунные нарушения на фоне СД [19, 20], увеличивает содержание глюкозы в секрете альвеол, вирусную репликацию и степень повреждения легких при пневмоните [21, 22].

По данным корреляционного анализа, в который были включены все пациенты, уровень глюкозы крови при поступлении коррелировал с показателями тяжести вирусного пневмонита, включая исходный объем повреждения легких по КТ ($p=0,29$, $p\leq 0,01$),

Таблица 4

Терапия COVID-19 в основной и контрольной группах в стационаре

Лекарственная терапия	Группа 1 (без СД), $n=82$, $p\pm\sigma$, %	Группа 2 (СД), $n=57$, $p\pm\sigma$, %
Противовирусная терапия		
• Гидроксихлорохин	$41,5\pm 5,4$	$40,3\pm 6,5$
• Лопинавир/Ритонавир	$3,7\pm 2,1$	$22,8\pm 5,5^{**}$
• Умифеновир	$9,8\pm 3,3$	$17,5\pm 5,0$
• ≥ 2 препаратов	$3,7\pm 2,1$	$8,8\pm 3,7$
Антибактериальная терапия		
• Азитромицин	$50,0\pm 5,5$	$54,4\pm 6,6$
• Левофлоксацин	$32,9\pm 5,2$	$52,7\pm 6,5^*$
• Амоксициллин	$7,3\pm 2,9$	$8,8\pm 3,7$
• Амоксициллина клавуланат	$25,6\pm 4,8$	$52,7\pm 6,5^{**}$
• Цефепим/сульбактам	$13,4\pm 3,7$	$12,3\pm 4,4$
• Цефтриаксон	$23,2\pm 4,6$	$28,1\pm 5,9$
• Цефтаролина фосамил	$2,5\pm 1,7$	$7,0\pm 3,4$
• Прочие	$13,4\pm 3,7$	$14,0\pm 4,6$
Гормональная терапия (глюкокортикостероиды)	$24,4\pm 4,7$	$43,9\pm 6,6^*$
Совр. иммуносупрессанты (в т.ч. биологические средства)	$14,6\pm 3,9$	$47,4\pm 6,6^{**}$
Антикоагулянты (Эноксапарин)	$100,0\pm 0,0$	$100,0\pm 0,0$

Примечание: статистическая значимость различий между основной и контрольной группами, * — $p\leq 0,05$; ** — $p\leq 0,001$.

Таблица 5

Лабораторные показатели у больных COVID-19 на фоне сахарного диабета

Показатели	Группа 1 (без СД)	Группа 2 (с СД)
Глюкоза , ммоль/л		
При поступлении	$4,90\pm 0,83$	$7,50\pm 2,75^{**}$
При выписке	$4,70\pm 0,82$	$5,90\pm 1,69$
Рдин	$\geq 0,05$	$\leq 0,05$
СРБ , мг/л		
При поступлении	$37,5 [19,0; 103,0]$	$47,0 [25,0; 118,0]$
3–5-й день	$12,0 [5,0; 22,0]$	$34,5 [17,0; 77,5]^{**}$
При выписке	$5,0 [3,0; 6,0]$	$5,0 [4,0; 9,2]$
День нормализации	$9,10\pm 5,22$	$12,2\pm 6,05^*$
Рдин	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$
СОЭ , мм/ч		
При поступлении	$27,40\pm 19,26$	$27,0 [14,0; 52,0]$
При выписке	$16,40\pm 12,58$	$19,0 [10,0; 31,0]^*$
Рдин	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$
Лейкоциты , $\times 10^9$ /л		
При поступлении	$5,50 [4,55; 7,34]$	$6,70 \pm 3,78$
При выписке	$5,50 [4,64; 7,13]$	$5,80 [4,69; 7,54]$
Рдин	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$
Гемоглобин , г/л		
При поступлении	$139,50\pm 15,81$	$139,60\pm 15,10$
При выписке	$126,90\pm 17,26$	$126,30\pm 17,94$
Рдин	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$

Примечание: статистическая значимость различий между основной и контрольной группами, * — $p\leq 0,01$; ** — $p\leq 0,001$; Рдин — статистическая значимость различий показателей в динамике (от поступления до выписки).

SpO₂ на 3-й день госпитализации ($p = -0,21$, $p \leq 0,05$) и продолжительность периода снижения сатурации кислорода ($p = 0,22$, $p \leq 0,05$). Кроме того, исходный уровень гликемии был прямо взаимосвязан с выраженностью активного воспаления на протяжении госпитализации (для СРБ на 3–5-й день $p = 0,29$, $p \leq 0,01$, для СОЭ при выписке $p = 0,35$, $p \leq 0,001$).

В отношении уровня HbA_{1c}, который определяли у лиц с COVID-19 и СД, не было выявлено достоверных корреляций с показателями тяжести заболевания, но имелась взаимосвязь с исходными уровнями глюкозы крови ($p = 0,37$, $p \leq 0,05$). Это хорошо согласуется с литературными данными о меньшем, по сравнению с неконтролируемой гипергликемией, вкладе высокого HbA_{1c} в клинические риски пациентов [23], но не исключает непрямого негативного влияния декомпенсации СД на течение COVID-19, опосредованного худшим гликемическим контролем.

Важным патогенетическим механизмом, общим для COVID-19 и СД, является системное воспаление [24, 25]. О выраженности воспалительных нарушений у заболевших вирусной инфекцией SARS-CoV-2 говорят в том числе средние уровни СРБ в обеих группах наблюдения (см. табл. 5), в разы превышавшие верхнюю границу нормы для данного показателя на всех этапах госпитализации (включая выписку из стационара). При этом на фоне СД активность воспалительных процессов снижалась гораздо медленнее, судя по статистически значимо большим по сравнению с контролем уровням СРБ на 3–5-й день лечения (в 3,2 раза, $p \leq 0,001$) и по срокам его нормализации ($p \leq 0,01$). Аналогично уровень СОЭ при выписке был значимо выше в основной группе (в 1,3 раза, $p \leq 0,05$).

По данным корреляционного анализа, активность системного воспаления была прямо связана с тяжестью заболевания по индексу SMRT-CO (для СРБ при поступлении $p = 0,42$, $p \leq 0,001$, для СОЭ при поступлении $p = 0,29$, $p \leq 0,001$).

Кроме того, при проведении однофакторного регрессионного анализа достоверным предиктором неблагоприятного исхода оказался уровень СРБ на 3–5-й день лечения, что было подтверждено как для всей когорты больных, так и для обеих групп наблюдения по отдельности (для всех пациентов ОШ 1,02 [1,00; 1,03], $p \leq 0,001$, для группы с сочетанной патологией ОШ 1,01 [1,00; 1,02], $p \leq 0,05$, для контрольной группы ОШ 1,04 [1,01; 1,08], $p \leq 0,05$).

Можно заключить, что сопутствующий СД при COVID-19 характеризовался более тяжелым течением вирусной инфекции и более медленной нормализацией клинического статуса пациента. К числу важных патогенетических механизмов, опосредующих большую тяжесть сочетанной патологии, относятся негативное влияние гипергликемии, большая степень активации и длительное поддержание воспалительных процессов в организме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет относится к наиболее значимым коморбидным заболеваниям, утяжеляющим вирусную инфекцию SARS-CoV-2. Течение COVID-19 на фоне сахарного диабета характеризуется большей тяжестью вирусного пневмонита, выраженностью и стойкостью нарушений сатурации кислорода, распространенностью, а также замедленным и неполным устранением легочных повреждений по КТ, увеличением потребности больных в современной иммуносупрессивной, глюкокортикоидной и комбинированной противовирусной терапии, удлинением периода госпитализации.

Гипергликемия у больных с инфекцией SARS-CoV-2 и сахарным диабетом ассоциируется с большей тяжестью вирусного пневмонита, дыхательной недостаточности и системных воспалительных сдвигов. Повышенный уровень гликированного гемоглобина в меньшей степени взаимосвязан с тяжестью сочетанной патологии.

При COVID-19 возникают выраженные системные воспалительные нарушения, которые ассоциируются с большей тяжестью заболевания и имеют негативное прогностическое значение. В том числе уровень СРБ является предиктором тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (при наличии и отсутствии сахарного диабета, а также для страты заболевших COVID-19 в целом). Сопутствующий сахарный диабет способствует акселерации воспалительных сдвигов и удлиняет сроки их нормализации.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323(18): 1775–1776, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
2. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M., Liu X.Q., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Ou C.Q., Li L., Chen P.Y., Sang L., Wang W., Li J.F., Li C.C., Ou L.M., Cheng B., Xiong S., Ni Z.Y., Xiang J., Hu Y., Liu L., Shan H., Lei C.L., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Cheng L.L., Ye F., Li S.Y., Zheng J.P., Zhang N.F., Zhong N.S., He J.X.; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 2000547, <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.
3. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.

4. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., Моисеев С.В., Яворовский А.Г., Бровко М.Ю., Умбетова К.Т., Алиев В.А., Буланова Е.Л., Бондаренко И.Б., Волкова О.С., Гайнитдинова В.В., Гнеушева Т.Ю., Дубровин К.В., Капустина В.А., Краева В.В., Мержоева З.М., Нуралиева Г.С., Ногтев П.В., Панасюк В.В., Политов М.Е., Попов А.М., Попова Е.Н., Распопина Н.А., Рюк В.В., Сорокин Ю.Д., Трушенко Н.В., Халикова Е.Ю., Царева Н.А., Чикина С.Ю., Чичкова Н.В., Акулкина Л.А., Буланов Н.М., Ермолова Л.А., Зыкова А.С., Китбальян А.А., Моисеев А.С., Потапов П.П., Тао Е.А., Шоломова В.И., Щепалина А.А., Яковлева А.А. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия* 2020; 29(2): 21–29, <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>. Glybochko P.V., Fomin V.V., Avdeev S.N., Moiseev S.V., Yavorovskiy A.G., Brovko M. Yu., Umbetova K.T., Aliev V.A., Bulanova E.L., Bondarenko I.B., Volkova O.S., Gaynitdinova V.V., Gneusheva T. Yu., Dubrovin K.V., Kapustina V.A., Kraeva V.V., Merzhoeva Z.M., Nuralieva G.S., Nogtev P.V., Panasyuk V.V., Politov M.E., Popov A.M., Popova E.N., Raspopina N.A., Royuk V.V., Sorokin Yu.D., Trushenko N.V., Khalikova E. Yu., Tsareva N.A., Chikina S. Yu., Chichkova N.V., Akulkina L.A., Bulanov N.M., Ermolova L.A., Zykova A.S., Kitbalyan A.A., Moiseev A.S., Potapov P.P., Tao E.A., Sholomova V.I., Shchepalina A.A., Yakovleva A.A. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2020; 29(2): 21–29, <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>.
5. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета российской федерации. *Проблемы эндокринологии* 2020; 66(1): 35–46, <https://doi.org/10.14341/probl12458>. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the russian diabetes registry. *Problemy endokrinologii* 2020; 66(1): 35–46, <https://doi.org/10.14341/probl12458>.
6. Li S., Wang J., Zhang B., Li X., Liu Y. Diabetes mellitus and cause-specific mortality: a population-based study. *Diabetes Metab J* 2019; 43(3): 319–341, <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0060>.
7. Pearson-Stuttard J., Blundell S., Harris T., Cook D.G., Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(2): 148–158, [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00379-4](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00379-4).
8. Wang A., Zhao W., Xu Z., Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108118, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108118>.
9. Iqbal A., Prince L.R., Novodvorsky P., Bernjak A., Thomas M.R., Birch L., Lambert D., Kay L.J., Wright F.J., Macdonald I.A., Jacques R.M., Storey R.F., McCrimmon R.J., Francis S., Heller S.R., Sabroe I. Effect of hypoglycemia on inflammatory responses and the response to low-dose endotoxemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(4): 1187–1199, <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01168>.
10. Drucker D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes–shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev* 2020; 41(3): 457–470, <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa011>.
11. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229): 1033–1034, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30628-0).
12. Hodgson K., Morris J., Bridson T., Govan B., Rush C., Kethesee N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology* 2015; 144(2): 171–185, <https://doi.org/10.1111/imm.12394>.
13. Kulcsar K.A., Coleman C.M., Beck S.E., Frieman M.B. Co-morbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight* 2019; 4(20): e131774, <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131774>.
14. Chen X., Hu W., Ling J., Mo P., Zhang Y., Jiang Q., Ma Z., Cao Q., Deng L., Song S., Zheng R., Gao S., Ke H., Gui X., Lundkvist Å., Li J., Lindahl J.F., Xiong Y. Hypertension and diabetes delay the viral clearance in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020: 2020.03.22.20040774, <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040774>.
15. Šestan M., Marinović S., Kavazović I., Cekinović Đ., Wueest S., Turk Wensveen T., Brizić I., Jonjić S., Konrad D., Wensveen F.M., Polić B. Virus-induced interferon- γ causes insulin resistance in skeletal muscle and derails glycemic control in obesity. *Immunity* 2018; 49(1): 164–177.e6, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.05.005>.
16. Эндокринопатии и COVID-19. Неотложные состояния, их профилактика и лечение. Рекомендации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. URL: https://www.endocrincenter.ru/sites/default/files/all/news2020/Institut%20Diabeta/COVID-19_enc2020-4.pdf. *Endokrinopatii i COVID-19. Neotlozhnye sostoyaniya, ikh profilaktika i lechenie. Rekomendatsii FGBU "NMITs endokrinologii" Minzdrava Rossii* [Endocrinopathies and COVID-19. Emergencies, their prevention and treatment. Recommendations of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Endocrinology" of the Ministry of Health of Russia.]. URL: https://www.endocrincenter.ru/sites/default/files/all/news2020/Institut%20Diabeta/COVID-19_enc2020-4.pdf.
17. Беликина Д.В., Малышева Е.С., Петров А.В., Некрасова Т.А., Некаева Е.С., Лаврова А.Е., Зарубина Д.Г., Атдеев К.А., Магомедова Д.М., Стронгин Л.Г. COVID-19 при сопутствующем сахарном диабете: особенности клинического течения, метаболизма, воспалительных и коагуляционных нарушений. *Современные технологии в медицине* 2020; 12(5): 6–18, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.01>. Belikina D.V., Malyshcheva E.S., Petrov A.V., Nekrasova T.A., Nekaeva E.S., Lavrova A.E., Zarubina D.G., Atduev K.A., Magomedova D.M., Strongin L.G. COVID-19 in patients with diabetes: clinical course, metabolic status, inflammation, and coagulation disorder. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(5): 6–18, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.01>.
18. Hussain A., Bhowmik B., do Vale Moreira N.C. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162: 108142, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>.
19. Ilyas R., Wallis R., Soilleux E.J., Townsend P., Zehnder D., Tan B.K., Sim R.B., Lehnert H., Randeve H.S., Mitchell D.A. High glucose disrupts oligosaccharide recognition function via competitive inhibition: a potential mechanism for immune dysregulation.

tion in diabetes mellitus. *Immunobiology* 2011; 216(1–2): 126–131, <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2010.06.002>.

20. Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Canadian J Cardiol* 2018; 34(5): 575–584, <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>.

21. Philips B.J., Meguer J.X., Redman J., Baker E.H. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Med* 2003; 29(12): 2204–2210, <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1961-2>.

22. Hill M.A., Mantzoros C., Sowers J.R. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism* 2020; 107: 154217, <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154217>.

23. Bode B., Garrett V., Messler J., McFarland R., Crowe J., Booth R., Klonoff D.C. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14(4): 813–821, <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>.

24. Tsalamandris S., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., Papamikroulis G.A., Vogiatzi G., Papaioannou S., Deftereos S., Tousoulis D. The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. *Eur Cardiol* 2019; 14(1): 50–59, <https://doi.org/10.15420/ecr.2018.33.1>.

25. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054–1062, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Д.В. Беликина, аспирант, ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Т.А. Некрасова, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Е.С. Малышева, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Л.Г. Стронгин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Е.С. Некаева, врач-терапевт, врач-клинический фармаколог, зав. приемно-консультативным отделением ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.В. Петров, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.А. Лавренюк, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

М.Л. Будкина, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Беликина Дарья Викторовна,
e-mail: stepanova_dar@mail.ru

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ СКОЛИОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

УДК 616.711–007.55

14.01.01 — акушерство и гинекология; 14.01.15 — травматология и ортопедия

Поступила 23.01.2021

А. П. Сайфуллин, А. Я. Алейник, А. В. Леонтьев, С. Г. Млявых

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель исследования — охарактеризовать в отдаленном периоде течение беременности у женщин, перенесших хирургическую коррекцию сколиотической деформации позвоночника.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ течения беременности и родов у 15 пациенток со сколиотической деформацией позвоночника после хирургического лечения на базе Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета.

Результаты. В серии клинических случаев выявлены ограничения в выборе позиций для интимной близости у каждой четвертой пациентки, отсутствие планирования и самостоятельное наступление беременности без использования репродуктивных технологий у всех женщин, а также поздняя консультация хирурга-вертебролога, усиление выраженности вертебрального болевого синдрома более чем в половине случаев и болевого синдрома в ногах у трети пациенток, развитие преждевременных родов у трети женщин и проведение кесарева сечения у абсолютного большинства пациенток.

Заключение. Необходимы дальнейшие проспективные исследования с целью разработки образовательных курсов повышения квалификации для хирургов-вертебрологов и акушеров-гинекологов, создания алгоритма ведения данных пациенток, а также внесения специфичных рекомендаций в прегравидарную подготовку.

Ключевые слова: беременность; болевой синдром; сколиоз; хирургическая коррекция деформаций позвоночника.

ADOLESCENT IDIOPATHIC SCOLIOSIS AND PREGNANCY: CASES SERIES

A. P. Saifullin, A. Ya. Aleinik, A. V. Leontyev, S. G. Mlyavkh

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim of the study is to characterize the remote course of pregnancy in women who had underwent surgical management of scoliosis.

Materials and methods. A retrospective analysis of the course of pregnancy and childbirth was carried out in 15 patients with scoliotic deformity of the spine after surgical treatment at the University Clinic of the Privolzhsky Research Medical University.

Results. A series of clinical cases revealed limitations in the choice of positions for intimacy in every fourth patient, lack of planning and independent pregnancy without the use of reproductive technologies in all women, as well as late consultation with a vertebrologist, increased severity of vertebral pain syndrome in more than half of the cases, and pain syndrome in the legs in a third of patients, the development of premature birth in a third of women and caesarean section in the vast majority of patients.

Conclusion. Further prospective studies are needed in order to develop educational courses for advanced training for surgeons-vertebrologists and obstetricians-gynecologists to create an algorithm for managing these patients, as well as to make specific recommendations for pregravid training.

Key words: pregnancy; pain syndrome; scoliosis; surgical management of spinal deformities.

ВВЕДЕНИЕ

Подростковый идиопатический сколиоз (AIS — Adolescent idiopathic scoliosis) — наиболее распространенный тип в структуре сколиотических деформаций позвоночника. AIS встречается у 0,4–5,2% молодых людей в возрасте от 10 до 18 лет [1]. Из них 0,6% — тяжелые формы AIS [2], которые имеют показания для проведения хирургического лечения и встречаются в 8 раз чаще у девочек [1]. Таким образом, по предварительным оценкам, 150 млн детей в мире и 1,5 млн в России страдают сколиотической деформацией позвоночника. Из них 1 млн в мире и 8 тысяч детей в России — с тяжелыми формами AIS, при которых есть показания для оперативной коррекции сколиотической деформации [1–4].

Такая распространенность идиопатического сколиоза становится причиной того, что от проявлений сколиотической деформации позвоночника страдает каждая пятая беременная женщина с вертеброгенной патологией [5, 6]. Наличие сколиоза у беременных — фактор риска формирования аномалий родовой деятельности и осложнений беременности, приводящий к ухудшению перинатальных исходов [7].

Хирургическое лечение деформации позвоночника в детском и подростковом возрасте восстанавливает баланс туловища, позволяет добиться стойкой коррекции и стабилизации деформации с помощью многоопорной металлоконструкции. Это улучшает качество жизни, а также предупреждает ante- и интранатальные осложнения у этой группы пациенток [8, 9]. Тем не менее в зарубежной и отечественной литературе мало публикаций, в которых в отдаленном периоде изучено влияние сколиотической деформации позвоночника на беременность после оперативной коррекции. В существующей литературе сообщаются противоречивые результаты [6, 7, 10–15].

Цель настоящего исследования — охарактеризовать в отдаленном периоде течение беременности у женщин, перенесших хирургическую коррекцию сколиотической деформации позвоночника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ течения беременности и родов у 15 пациенток, перенесших хирургическое лечение по поводу коррекции сколиотической деформации позвоночника на базе Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета.

Критерии включения:

- возраст пациенток старше 18 лет;
- хирургическая коррекция деформации в анамнезе;
- одна или несколько беременностей после хирургического лечения AIS.

Критерии исключения:

- возраст пациенток менее 18 лет;
- отсутствие добровольного согласия на анкетирование и участие в исследовании.

Средний возраст женщин на момент хирургического лечения составил $19,5 \pm 5,5$ года. Все операции были выполнены двумя хирургами-вертебрологами с хирургическим опытом более 7 лет.

Краткое описание хирургической техники:

1. Все операции выполнены из классического заднего срединного доступа под общим наркозом. После этапа скелетирования (выделения) задних отделов позвоночника осуществлялись элементы мобилизации и установка транспедикулярных винтов.

2. Коррекция деформации реализовывалась путем последовательного подтягивания винтов к предварительно изогнутым согласно физиологическим изгибам стержням и последующей межвинтовой компрессии — дистракции. Дополнительно в ряде случаев производили прямую билатеральную деротацию 3–4 позвонков апикальной зоны с помощью специального деротационного инструментария по методике Lee и Suk [16]. Второму (стабилизирующему) стержню перед установкой придавали меньшие физиологические изгибы, что способствовало дополнительному деротирующему эффекту по выпуклой стороне деформации.

3. Оперативное вмешательство завершалось декортикацией дуг позвонков и заднелатеральным спондилодезом местными аутоотрансплантатами на всем протяжении фиксации, установкой дренажной системы и одного эластичного эпидурального катетера с целью продленного послеоперационного обезболивания.

Поиск клинических данных включал в себя изучение историй болезни и информацию, предоставленную женщинами в ходе анкетирования. Все респондентки дали свое информированное согласие на участие в исследовании и анкетировании.

Используемая анкета была разработана авторским коллективом и включала в себя три блока вопросов: некоторые аспекты качества жизни, течение беременности и родоразрешения, а также оценку болевого синдрома и методы его купирования.

Вопросы в анкете были как открытого, так и закрытого характера с вариантами ответа. Всего 18 вопросов. Для оценки выраженности болевого синдрома использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) боли. Болевой синдром классифицировали следующим образом: нет боли (0–0,4 балла), слабая боль (0,5–4,4 балла), умеренная боль (4,5–7,4 балла), сильная боль (7,5–10,0 балла) [17].

Средний возраст респонденток на момент анкетирования составил $28,9 \pm 4,7$ года, а на момент гестации после хирургической коррекции сколиотической деформации — $26,5 \pm 5,0$ года.

Статистический анализ данных был проведен с ис-

пользованием пакета программ STATISTICA 10.0. Данные представлены в виде пропорции (%) или как среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD).

Исследование выполнялось в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) [18]. Дизайн исследования — серия клинических наблюдений (cases series).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент получения оперативного пособия зрелость скелета по тесту Risser [19] оценена в среднем как $4,3 \pm 0,8$ (табл. 1). В выбранной тактике хирургической коррекции протяженность фиксации (спондилодеза) составила $12,6 \pm 1,5$ позвонков. Нижний инструментуемый позвонок (Low Instrumented Vertebra, LIV) у 4 пациенток (26%) — L2, по 5 пациенток (33%) в группе с уровнем L3 и L4 и одной — L5 (8%). Осложнения зафиксированы только в одном случае — повторная операция в ближайшем послеоперационном периоде в связи удалением транспедикулярного винта.

В оценке качества жизни посредством анкетирования учитывались семейное положение и сексуальная жизнь пациенток (табл. 2). В исследуемой группе 20% женщин имели ограничения в сексуальной сфере, связанные с выбором позиций для интимной близости. Замужем были 11 (74%) анкетированных.

Динамика выраженности болевого синдрома во время беременности была следующей. Вертебраль-

ный болевой синдром на протяжении беременности отметили 13 женщин (87%), а болевой синдром в ногах — 9 (60%) (табл. 3).

Сильная боль в позвоночнике до беременности присутствовала в 3 случаях (20%), а боль в ногах (ягодицы, бедро) — у 1 женщины (6%). У 60% ($n=9$) женщин начались или усилились боли в позвоночнике с наступлением гестации. Боли в ногах нарастали или появились только у 5 беременных (33%).

Динамика среднего уровня болевого синдрома представлена незначительным увеличением вертебрального болевого синдрома и снижением болевого синдрома в ногах после родов (табл. 4). В управлении болевым синдромом во время беременности наиболее применяемым элементом стало использование бандажа. Более половины женщин не нуждались в дополнительных средствах.

Беременность у всех женщин не была запланирована и наступила самостоятельно, без использования репродуктивных технологий. Пациентки обращались на консультацию к вертебрологу в среднем на $19,7 \pm 7,8$ неделе гестации. Причиной обращения у 6 (40%) стала необходимость консультативного заключения-рекомендации вертебролога для определения тактики ведения беременности и вида родоразрешения, а у 9 пациенток (60%) — выраженный характер болевого синдрома. Две женщины (14%) указали на наличие осложнений во время беременности.

Таблица 1

Некоторые параметры пациенток с AIS в периоперативный период

Клинический случай №	Возраст на момент операции (лет)	Тест Risser	Протяженность фиксации	Нижний инструментуемый позвонок (LIV)	Протяженность спондилодеза (N позвонков)	Осложнения
1	17	5	Th2–L3	L3	14	Осложнений нет
2	29	5	Th4–L3	L3	12	Удаление винта
3	30	5	Th3–L2	L2	12	Осложнений нет
4	22	5	Th3–L2	L2	12	Осложнений нет
5	14	3	Th3–L3	L3	13	Осложнений нет
6	13	3	Th4–L3	L3	12	Осложнений нет
7	23	5	Th4–L2	L2	11	Осложнений нет
8	15	4	Th5–L4	L4	12	Осложнений нет
9	19	5	Th6–L4	L4	11	Осложнений нет
10	15	4	Th4–L3	L3	12	Осложнений нет
11	15	3	Th3–L4	L4	14	Осложнений нет
12	18	4	Th1–L5	L5	17	Осложнений нет
13	29	5	Th5–L4	L4	12	Осложнений нет
14	16	4	Th4–L4	L4	13	Осложнений нет
15	18	4	Th3–L2	L2	12	Осложнений нет

Примечание: этиология деформации во всех клинических случаях — AIS.

Таблица 2

Сексуальная жизнь и семейное положение пациенток с AIS

Клинический случай №	Возраст на момент анкетирования (лет)	Ограничивает ли вашу сексуальную жизнь операция на позвоночнике	Семейное положение
1	22	Нет	Замужем
2	30	Да	Замужем
3	36	Да	Не замужем
4	29	Да	Замужем
5	26	Нет	Замужем
6	24	Нет	Замужем
7	32	Нет	Замужем
8	28	Нет	Замужем
9	27	Нет	Замужем
10	33	Нет	Не замужем
11	24	Нет	Не замужем
12	31	Нет	Замужем
13	40	Нет	Не замужем
14	25	Нет	Замужем
15	26	Нет	Замужем

Таблица 3

Динамика выраженности болевого синдрома у пациенток с AIS

Клинический случай №	Выраженность вертебрального болевого синдрома (ВАШ, баллов)						Терапия боли
	Боль в спине (вертебральный болевой синдром)			Болевой синдром в ноге (ягодицы, бедро, голень)			
	До беременности	Во время беременности	Первые 6 мес по- сле родов	До беременности	Во время беременности	Первые 6 мес после родов	
1	5	0	0	6	0	0	Нет
2	5	9	8	1	2	1	Нет
3	4	4	6	7	2	2	Блокада
4	5	7	8	2	9	2	Бандаж
5	3	3	4	4	1	5	Нет
6	4	6	9	0	0	0	Бандаж
7	1	2	1	2	2	3	Мази, гимнастика
8	0	5	5	5	5	5	Нет
9	1	2	3	1	5	6	Бандаж, НПВС
10	6	8	9	3	4	0	Нет
11	0	0	3	0	0	0	Нет
12	6	5	6	0	0	0	Массаж, бассейн
13	6	6	6	0	0	0	Нет
14	1	2	3	3	0	0	Нет
15	1	3	2	2	9	5	Бандаж

Таблица 4

Средний уровень изменений вертебрального и болевого синдрома в ногах по визуально-аналоговой шкале у пациенток с AIS

Локализация	Средний уровень болевого синдрома по ВАШ (балл)		
	До беременности	Во время беременности	Первые 6 мес после родов
Вертебральный болевой синдром	3,2 ± 1,3	4,1 ± 1,5	4,9 ± 1,6
Болевой синдром в ногах	2,4 ± 1,3	2,8 ± 1,8	1,9 ± 1,3

Таблица 5

Особенности течения беременности у пациенток с AIS (по данным анкетирования)

Кл. случай №	Возраст на момент беременности (лет)	Срок беременности на момент консультации (недель)	Особенности течения беременности	Роды срочные/преждевременные	Ограничение в уходе за ребенком из-за состояния позвоночника	Пол ребенка
1	19	15	Без особенностей	Преждевременные роды	Нет	Девочка
2	26	20	Без особенностей	Да	Да, выраженно	Девочка
3	32	33	Без особенностей	Да	Да, умеренно	Девочка
4	26	33	Без особенностей	Да	Нет	2 мальчика
5	23	16	Без особенностей	Преждевременные роды	Нет	Девочка
6	18	18	Без особенностей	Да	Да, умеренно	2 девочки
7	30	14	Преэклампсия	Да	Нет	2 мальчика
8	27	27	Без особенностей	Преждевременные роды	Нет	Мальчик
9	26	17	Угроза прерывания	Да	Нет	Девочка
10	32	21	Без особенностей	Да	Да, выраженно	Девочка
11	22	20	Без особенностей	Да	Нет	Мальчик
12	29	15	Без особенностей	Да	Да, умеренно	Мальчик
13	38	20	Без особенностей	Да	Нет	Девочка
14	24	33	Без особенностей	Преждевременные роды	Да, умеренно	Мальчик
15	26	33	Без особенностей	Да	Да, умеренно	Девочка

В 73% случаев (n=11) роды были срочными, а у 4 женщин — преждевременными, до 37-й недели гестационного периода (табл. 5). У 14 из 15 женщин (93%) родоразрешение проводилось путем кесарева сечения. Самостоятельные роды были только у одной пациентки. У исследуемой серии пациенток родилось 8 мальчиков (44%) и 10 девочек (56%). Почти у половины женщин состояние позвоночника в той или иной степени ограничивало уход за ребенком. Чаще всего это было обусловлено снижением гибкости позвоночника.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сексуальная функция и семейное положение

В исследуемой нами серии клинических случаев каждая пятая женщина отметила, что имеет нарушения в сексуальной жизни из-за позвоночника, которые были связаны с ограничением в выборе позиций

для интимной близости. В исследованиях других авторов [12–14], где подробно оценивалась сексуальная функция у женщин после операции на позвоночнике по поводу AIS, не выявлены какие-либо значимые сексуальные нарушения. Такие различия, вероятнее всего, связаны с интерпретацией полученных данных. В нашем исследовании любое указанное ограничение мы фиксировали, а другие авторы для оценки использовали индекс женской сексуальности (Female Sexual Function Index, FSFI), что позволяет более объективно оценить сексуальные нарушения.

Молодых женщин с AIS беспокоит мысль о создании полноценной семьи и возможности родить здоровых детей [8, 9, 12, 20]. В нашем случае замужних женщин было 74%. В исследованиях, в которых изучалось семейное положение женщин с AIS, сообщается, что только 25–30% неоперированных пациенток с AIS имеют собственную семью. Среди оперированных

этот показатель несколько выше — 44,2%. Основная причина одиночества — наличие косметического дефекта — укорочение туловища и реберный горб [6, 9, 15, 21].

Болевой синдром

Наши результаты свидетельствуют о том, что в половине случаев выраженность болевого синдрома во время беременности увеличилась. Сильный болевой синдром во время гестации в спине отмечен в 20% случаев. В аналогичных исследованиях [11, 13, 14] этот параметр был сопоставим с полученными данными и варьировал в пределах от 12 до 37%.

Некоторые исследователи связывают степень выраженности болевого синдрома с влиянием нижнего инструментируемого позвонка (Low Instrumented Vertebra, LIV). Так, T. Cochran et al. [22] пришли к выводу, что чем каудальнее находится LIV, тем выше вероятность развития болевого синдрома. Однако проведенный М.В. Михайловским (2016) мета-анализ показал, что в 80% публикаций ученые не нашли зависимости между поясничным болевым синдромом и LIV. Это же относится и к выраженности поясничного лордоза и дегенеративным изменениям в дисках [8].

В некоторых исследованиях сообщается [11–14, 23], что по показателю выраженности болевого синдрома во время беременности в спине женщины, получившие хирургическое лечение по поводу AIS, не отличаются от женщин с AIS, у которых не была проведена оперативная коррекция деформации. Более того, обе вышеупомянутые группы сравнивались с женщинами без деформации. От 25 до 65% здоровых беременных сообщают об умеренной или сильной боли в спине. Таким образом, значительной разницы по выраженности болевого синдрома в спине не было обнаружено.

Однако стоит помнить, что критерий возможной интенсивности болевого синдрома во время беременности не является определяющим в решении — оперировать пациентку с деформацией позвоночника или нет. Для большинства заболеваний позвоночника, в том числе и для сколиоза, характерно рефлекторное патологическое влияние на висцеральную сферу. У беременных эти вертебро-висцеральные симптомокомплексы являются патологическими и чреваты формированием осложнений беременности и родов. Все это ведет к утяжелению перинатальной патологии [5–7].

У всех пациенток без предварительной хирургической коррекции деформация после беременности прогрессирует. Тем временем у прооперированных женщин с AIS не отмечается прогрессирования деформации, в том числе по сравнению с теми, кто не забеременел [12, 24–28].

В случае естественного течения сколиоза у 96% женщин беременная матка смещается в противоположную от реберного горба сторону, вызывая снижение маточно-плацентарного кровотока на стороне

смещения в 41% случаев, приводит к гемодинамическим нарушениям в системе «мать–плацента–плод» и становится предрасполагающим фактором развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты [15].

Планирование беременности и прегравидарная подготовка

Все беременности в исследуемой серии были незапланированными. На консультацию к хирургу-вертебрологу пациентки обращались фактически во втором триместре гестационного периода. В связи с этим мы видим целесообразность планирования беременности и проведения консультации хирурга-вертебролога в рамках прегравидарной подготовки с целью исключения и минимизации всех рисков у данной категории пациенток. К этому выводу приходят и другие исследователи [20, 29]. Z. Li et al. описывают случай [20] ревизионной хирургии после родов в связи с поломкой металлоконструкции во время беременности.

Особенности родов, кесарево сечение и пол рожденных детей

В исследуемой серии клинических случаев почти у трети пациенток (n=4) были преждевременные роды до 37-й недели гестации. Ю.С. Решетникова [15] выявила, что частота развития преждевременных родов у женщин со сколиотической деформацией позвоночника в 6 раз выше. О похожих результатах сообщают и ряд других авторов [24, 30].

Обращает на себя внимание тот факт, что в нашем исследовании большинство женщин (93%) подверглись кесареву сечению. В других странах число кесаревых сечений при родоразрешении женщин со сколиотической деформацией позвоночника составляет от 2 до 41% и в целом не отличается от общего процента в структуре родоразрешений у женщин без сколиотической деформации позвоночника [11, 13, 31, 32]. В отечественной литературе только в одном исследовании сообщается о распространенности кесарева сечения у данной категории пациенток — 35% у женщин, родивших до хирургического лечения сколиоза, и 65% — после. При этом частота проведения кесарева сечения увеличивалась у пациенток с нижним уровнем фиксации ниже L3 позвонка (до 90% при LIV — S1). Высокую частоту кесарева сечения авторы связывают с субъективным опасением со стороны женщин повышенного родового травматизма по причине выраженного болевого синдрома в последнем триместре беременности, а со стороны акушеров-гинекологов — с малой изученностью данного вопроса из-за отсутствия либо фрагментарности высокодостоверных данных [26].

В одном из опубликованных исследований [12] сообщается, что основной причиной кесарева сечения является выбранная тактика родоразрешения акушером-гинекологом. Данное исследование не выявило никакой корреляции между хирургическим

лечением AIS и повышением риска выполнения кесарева сечения, кроме протяженности зоны фиксации (спондилодеза) с вовлечением L4 позвонка и ниже, когда количество кесаревых сечений выросло до 55%. В нашем исследовании только у 6 женщин (40%) спондилодез был с вовлечением L4 позвонка и ниже, тем не менее у большинства пациенток родоразрешение проводилось именно путем кесарева сечения.

D. Lebel et al. [31] пришли к выводу, что сколиотическая деформация позвоночника не является фактором риска неблагоприятных исходов беременности и показанием к обязательному проведению кесарева сечения по причине возможной родовой дистонии или цефалопельвической диспропорции. Эта ситуация требует более глубокого мультицентрового исследования с целью возможного пересмотра сложившейся ситуации и разработки алгоритма ведения подобных пациенток совместно с акушерами-гинекологами.

В нашей работе только две пациентки указали на имевшиеся у них осложнения во время беременности (преэклампсия, угроза прерывания). E. Orvoma et al. [32], исследуя этот вопрос, пришли к выводу, что у прооперированных пациенток с AIS по сравнению с популяцией в целом нет различий по частоте развития осложнений беременности и родов.

У наших пациенток после хирургической коррекции сколиотической деформации позвоночника несколько чаще рождались девочки. Рядом исследований было обнаружено, что у беременных с AIS в 15–30% случаев рождаются девочки, у которых в затем развиваются деформации позвоночника, превышающие по величине материнские [15, 26]. Однако с учетом небольшой группы пациенток данное наблюдение требует более тщательного изучения на большем количестве женщин, а также проведения диспансерного наблюдения за их детьми.

Ограничением данного исследования являются небольшой объем выборки, неоднородность клинической серии и данные, полученные путем анкетирования. Изначально пациентки отбирались из общей базы данных женщин со сколиотической деформацией позвоночника после операции с достоверным фактом беременности и родов, ставшим известным в результате консультации, что несомненно может сказаться на результатах исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимы дальнейшие проспективные исследования с целью разработки образовательных курсов повышения квалификации для хирургов-вертебрологов и акушеров-гинекологов, создания алгоритма ведения данных пациенток, а также внесения специфических рекомендаций в их прегравидарную подготовку.

Благодарности. Коллектив авторов выражает свою признательность за рецензию данной статьи д.м.н., профессору, заведующей кафедры акушерства и гинекологии Приволжского исследовательского медицинского университета (ПИМУ) Боровковой Людмиле Васильевне и к.м.н., заместителю директора Университетской клиники ПИМУ по науке Галовой Елене Анатольевне.

Финансирование и конфликт интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Konieczny M.R., Senyurt H., Krauspe R. Epidemiology of adolescent idiopathic scoliosis. *J Child Orthop* 2013; 7(1): 3–9, <https://doi.org/10.1007/s11832-012-0457-4>.
2. Надиров Н.Н., Мурашко В.В., Кокушин Д.Н., Хусаинов Н.О. Сравнительный анализ результатов коррекции идиопатического сколиоза у детей транспедикулярными металлоконструкциями. *Современные проблемы науки и образования* 2017; 1: 50. Nadirov N.N., Murashko V.V., Kokushin D.N., Khusainov N.O. Comparative analysis of results of surgical treatment in children with idiopathic scoliosis using transpedicular systems. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2017; 1: 50.
3. Короленко А.В., Калачикова О.Н. Итоги демографического развития России в 2000–2016 гг. *Социальное пространство* 2017; 4(11): 1. Korolenko A.V., Kalachikova O.N. Outcomes of Russia's demographic development in 2000–2016. *Sotsial'noe prostranstvo* 2017; 4(11): 1.
4. Лавров Е.А., Бойко С.В. Изменение численности населения стран мира за период 1991–2016 годы. *Научная мысль* 2017; 1(23): 99–104. Lavrov E.A., Boyko S.V. Change in the world's population over the period 1991–2016. *Nauchnaya mysl'* 2017; 1(23): 99–104.
5. Диагностика заболеваний пояснично-крестцового отдела позвоночника у беременных и родильниц. Сост. Е.Г. Скрыбин и др. Тюмень: Тюменский государственный университет; 2002; 31 с. *Diagnostika zabolevaniy poyasnichno-kresttsovogo otdela pozvonochnika u beremennykh i rodil'nits* [Diagnosis of diseases of the lumbosacral spine in pregnant women and postpartum women]. Skryabin E.G. et al. (editors). Tyumen: Tyumen'skiy gosudarstvennyy universitet; 2002; 31 p.
6. Решетникова Ю.С., Скрыбин Е.Г. Особенности течения сколиотической болезни позвоночника у беременных женщин. *Вестник новых медицинских технологий* 2010; 17(1): 38–43. Reshetnikova Yu.S., Skryabin E.G. The features of current of scoliotic of illness of the backbone in pregnant women. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2010; 17(1): 38–43.
7. Скрыбин Е.Г., Решетникова Ю.С. Частота и характер основных клинических симптомов сколиоза у беременных женщин. *Медицинская наука и образование Урала* 2012; 13(3–2): 25–31. Skryabin E.G., Reshetnikova J.S. Frequency and character the main clinical symptoms of scoliosis in pregnant women. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* 2012; 13(3–2): 25–31.

8. Михайловский М.В. Отдаленные результаты хирургии идиопатического сколиоза подростков: метаанализ. *Хирургия позвоночника* 2016; 13(4): 28–39, <https://doi.org/10.14531/ss2016.4.28-39>. Mikhaylovskiy M.V. Long-term results of surgery for idiopathic scoliosis in adolescents: a meta-analysis. *Hirurgia pozvonochnika* 2016; 13(4): 28–39, <https://doi.org/10.14531/ss2016.4.28-39>.
9. Скрыбин С.Г., Сергеев К.С., Решетникова Ю.С., Бреев Д.М. Оперативная коррекция тяжелых сколиотических деформаций позвоночника у девочек-подростков, как один из важнейших способов сохранения их репродуктивного здоровья. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2010; 6: 82–91. Skryabin S.G., Sergeev K.S., Reshetnikova Yu.S., Breev D.M. Surgical correction of severe scoliotic spinal deformities in adolescent girls as one of the most important ways to preserve their reproductive health. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* 2010; 6: 82–91.
10. Chan E.W., Gannon S.R., Shannon C.N., Martus J.E., Mencio G.A., Bonfield C.M. The impact of curve severity on obstetric complications and regional anesthesia utilization in pregnant patients with adolescent idiopathic scoliosis: a preliminary analysis. *Neurosurg Focus* 2017; 43(4): E4, <https://doi.org/10.3171/2017.7.FOCUS17321>.
11. Dewan M.C., Mummareddy N., Bonfield C. The influence of pregnancy on women with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J* 2018; 27(2): 253–263, <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5203-7>.
12. Grabala P., Helenius I., Buchowski J.M., Larson A.N., Shah S.A. Back pain and outcomes of pregnancy after instrumented spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis. *World Neurosurg* 2019; 3: S1878–S1879, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.12.106>.
13. Falick-Michaeli T., Schroeder J.E., Barzilay Y., Luria M., Itzhayek E., Kaplan L. Adolescent idiopathic scoliosis and pregnancy: an unsolved paradigm. *Global Spine J* 2015; 5(3): 179–184, <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552987>.
14. Danielsson A.J., Nachemson A.L. Childbearing, curve progression, and sexual function in women 22 years after treatment for adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001; 26(13): 1449–1456, <https://doi.org/10.1097/00007632-200107010-00015>.
15. Решетникова Ю.С. Особенности течения беременности и родов, перинатальные исходы у женщин со сколиотической болезнью позвоночника. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь; 2013. Reshetnikova Yu.S. *Osobennosti techeniya beremennosti i rodov, perinatal'nye iskhody u zhenshchin so skolioticheskoy boleznyu pozvonochnika*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Features of the course of pregnancy and childbirth, perinatal outcomes in women with scoliotic spinal disease. PhD Thesis]. Perm; 2013.
16. Lee S.-M., Suk S.-I., Chung E.-R. Direct vertebral rotation: a new technique of three-dimensional deformity correction with segmental pedicle screw fixation in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29(3): 343–349, <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000109991.88149.19>.
17. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(Suppl 11): S240–S252, <https://doi.org/10.1002/acr.20543>.
18. Association W.M. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310(20): 2191–2194, <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
19. Risser J.C. The classic: the iliac apophysis: an invaluable sign in the management of scoliosis. 1958. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468(3): 643–653, <https://doi.org/10.1007/s11999-009-1096-z>.
20. Li Z., Wang F., Xu W., Li Y., Zhu X. Revision surgery after pregnancy in a patient with congenital kyphoscoliosis: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(49): e5624, <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005624>.
21. Пятакова Г.В., Виссарионов С.В. Исследование качества жизни подростков с тяжелыми деформациями позвоночника. *Хирургия позвоночника* 2009; 4: 38–43. Pyatkova G.V., Vissarionov S.V. Assessment of life quality in adolescents with severe spinal deformities. *Hirurgia pozvonochnika* 2009; 4: 38–43.
22. Cochran T., Irstam L., Nachemson A. Long-term anatomic and functional changes in patients with adolescent idiopathic scoliosis treated by Harrington rod fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 1983; 8(6): 576–584, <https://doi.org/10.1097/00007632-198309000-00003>.
23. Skaggs C.D., Prather H., Gross G., George J.W., Thompson P.A., Nelson D.M. Back and pelvic pain in an underserved United States pregnant population: a preliminary descriptive survey. *J Manipulative Physiol Ther* 2007; 30(2): 130–134, <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2006.12.008>.
24. Chopra S., Adhikari K., Agarwal N., Suri V., Sikka P. Kyphoscoliosis complicating pregnancy: maternal and neonatal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284(2): 295–297, <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1638-3>.
25. Grabala P., Helenius I., Shah S.A., Larson A.N., Buchowski J.M., Latalski M., Grabala M., Guszczyn T. Impact of pregnancy on loss of deformity correction after pedicle screw instrumentation for adolescent idiopathic scoliosis. *World Neurosurg* 2020; 139: e121–e126, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.03.142>.
26. Снетков А.А., Колесов С.В., Горбатюк Д.С., Пантеле-ев А.А., Швеи В.В., Еськин Н.А., Федотов Е.А. Беременность и роды у пациенток с идиопатическим сколиозом. *Хирургия позвоночника* 2020; 17(2): 15–22. Snetkov A.A., Kolesov S.V., Gorbatyuk D.S., Panteleyev A.A., Shvets V.V., Eskin N.A., Fedotov E.A. Pregnancy and delivery in patients with idiopathic scoliosis. *Hirurgia pozvonochnika* 2020; 17(2): 15–22.
27. Schroeder J.E., Dettori J.R., Ecker E., Kaplan L. Does pregnancy increase curve progression in women with scoliosis treated without surgery? *Evid Based Spine Care J* 2011; 2(3): 43–50, <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267112>.
28. Berman A.T., Cohen D.L., Schwentker E.P. The effects of pregnancy on idiopathic scoliosis. A preliminary report on eight cases and a review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 1982; 7(1): 76–77, <https://doi.org/10.1097/00007632-198207010-00013>.

29. To W.W., Wong M.W. Kyphoscoliosis complicating pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 55(2): 123–128, [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(96\)02745-2](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(96)02745-2).

30. Wang H.-Q., Zhang J. Pregnancy outcomes after spinal fusion with instrumentation: radiation exposure effects and lumbar stiffness issues. *World Neurosurg* 2019; 125: 547–548, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.227>.

31. Lebel D.E., Sergienko R., Wiznitzer A., Velan G.J., Sheiner E. Mode of delivery and other pregnancy outcomes of patients with documented scoliosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(6): 639–641, <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.598587>.

32. Orvomaa E., Hiilesmaa V., Poussa M., Snellman O., Tallroth K. Pregnancy and delivery in patients operated by the Harrington method for idiopathic scoliosis. *Eur Spine J* 1997; 6(5): 304–307, <https://doi.org/10.1007/BF01142675>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.П. Сайфуллин, нейрохирург-ординатор ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.Я. Алейник, к.м.н., нейрохирург Института травматологии и ортопедии (Университетская клиника ПИМУ);

А.В. Леонтьев, травматолог-ортопед Института травматологии и ортопедии (Университетская клиника ПИМУ);

С.Г. Млявях, к.м.н., заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии им. М.В. Колокольцева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, руководитель Института травматологии и ортопедии (Университетская клиника ПИМУ).

Для контактов: Сайфуллин Александр Петрович, e-mail: sayfullin-a.p@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ГИБРИДНЫЕ ЭНДОПРОТЕЗЫ ДЛЯ РЕВИЗИОННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

УДК 616.728.2-089.843:616.9-06

14.01.15 — травматология и ортопедия

Поступила 17.03.2021

Р. О. Горбатов^{1,2}, А. С. Благоданова^{1,2}, В. Н. Митрофанов², Р. Н. Комаров², А. А. Казаков^{1,2}

¹ООО «ГИТО-ИННОВАЦИЯ», Нижний Новгород;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород

Цель исследования — оценить клинико-рентгенологические результаты ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием индивидуальных гибридных эндопротезов, изготовленных с помощью аддитивных технологий 3D-печати, у пациентов с перипротезной инфекцией.

Материалы и методы. В исследование включено 24 пациента с перипротезной инфекцией (9 мужчин (37,5±10,0%) и 15 женщин (62,5±10,0%), средний возраст пациентов 58,3±13,9 года), которым в клинике ПИМУ выполнено ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием индивидуальных гибридных эндопротезов. У всех больных имелись костные дефекты вертлужной впадины. Индивидуальные гибридные эндопротезы создавались в соответствии с разработанным способом (патент РФ № 2728264) с помощью 3D-печати. Через 3 мес после оперативного вмешательства всем пациентам выполнялись клиническое обследование, анкетирование по визуально-аналоговой шкале, SF-36, шкале Харриса, рентгенография тазобедренного сустава в 2 проекциях, обзорная рентгенография таза.

Результаты. Использование индивидуальных гибридных эндопротезов позволило достичь у всех пациентов купирования инфекционного процесса. В послеоперационном периоде не было ни одного случая механического осложнения (вывих, миграция компонентов эндопротеза, перелом костнозамещающего компонента имплантата). У всех пациентов произошли статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение болевого синдрома, улучшение качества жизни, включая как физический, так и психологический компоненты здоровья, а также функции оперированного сустава.

Заключение. Индивидуальные гибридные эндопротезы при оперативном лечении перипротезной инфекции тазобедренного сустава не только прецизионно замещают костные дефекты вертлужной впадины, но и позволяют сохранить объем движений в суставе с созданием локального депо антибактериального препарата. Оценка клинико-рентгенологических результатов лечения с применением индивидуальных гибридных эндопротезов не выявила ни одного случая рецидива периимплантной инфекции, а также развития неинфекционных осложнений. У всех больных в послеоперационном периоде отмечено статистически значимое улучшение показателей по визуально-аналоговой шкале, SF-36, шкале Харриса.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава; инфекционные осложнения; костные дефекты; 3D-печать; гибридные эндопротезы.

INDIVIDUAL HYBRID IMPLANTS FOR REVISION HIP REPLACEMENT IN PATIENTS WITH PERIPROTHETIC INFECTION

R. O. Gorbatov^{1, 2}, A. S. Blagonravova^{1, 2}, V. N. Mitrofanov², R. N. Komarov², A. A. Kazakov^{1, 2}

¹Gito-innovation LLC, Nizhny Novgorod;

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The aim of the study was to evaluate the clinical and radiological results of revision hip replacement using individual hybrid endoprostheses made using additive 3D printing technologies in patients with periprosthetic joint infection.

Materials and methods. The study included 24 patients with periprosthetic joint infection (9 males (37.5±10.0%) and 15 females (62.5±10.0%)), average age of patients 58.3±13.9 years) who underwent revision hip replacement using individual hybrid endoprostheses. All patients presented acetabular bone defects. Individual hybrid endoprostheses were created in accordance with the developed method (RF patent No. 2728264) using 3D printing. 3 months after surgery, all patients underwent clinical examination, questionnaires using a visual analogue scale, SF-36, Harris scale, radiography of the hip joint in 2 projections, and plain pelvic radiography.

Results. The use of individual hybrid endoprostheses made it possible to mitigate the infectious process in every patient. In the postoperative period, there was not a single case of mechanical complications (dislocation, migration of endoprosthesis components, fracture of the bone substitute component of the implant). All patients showed a statistically significant ($p < 0.05$) reduction in pain, improved quality of life, including both physical and psychological aspects of health, as well as the function of the operated joint.

Conclusion. Individual hybrid endoprostheses in the surgical treatment of periprosthetic infection of the hip joint can replace precisely not only the acetabular bone defects but also it can allow maintaining the joint's range of motion creating a local depot of the antibacterial drug. Evaluation of clinical and radiological outcome of treatment with the use of individual hybrid endoprostheses did not reveal a single case of recurrence of peri-implant joint infection, as well as the development of non-infectious complications. All patients in the postoperative period showed a statistically significant improvement in indicators on the visual analogue scale, SF-36, Harris scale.

Key words: hip joint replacement; infectious complications; bone defects; 3D printing; hybrid endoprostheses.

ВВЕДЕНИЕ

Каждый год в мире выполняется около 1 миллиона операций эндопротезирования тазобедренного сустава, и их количество ежегодно возрастает [1]. С ростом числа выполненных оперативных вмешательств увеличивается и частота развития послеоперационных инфекционных осложнений, достигающих при ревизионном протезировании 40% случаев [2]. По данным шведского регистра, перипротезная инфекция занимает первое место среди причин развития нестабильности компонентов эндопротеза тазобедренного сустава в течение первых двух лет после операции [3, 4]. Одним из основных методов лечения данного осложнения является двухэтапное реэндопротезирование; последнее обеспечивает купирование гнойно-воспалительного процесса в 90,2% случаев при среднесрочном периоде наблюдения до 5 лет [5].

В результате удаления инфицированных компонентов эндопротеза, радикальной некрэктомии часто формируются дефекты в области вертлужной впадины. Их образованию способствуют септическая нестабильность и миграция имплантата [3, 6]. Таким образом, используемый во время первого этапа ревизионного эндопротезирования антибактериальный спейсер должен обеспечить не только создание локального депо антибиотика, но и заме-

щение костных дефектов в области вертлужной впадины с сохранением артикуляции в суставе. Это позволит снизить риски рецидива инфекции, развития контрактур, гипо- и атрофии мышц, а также создать оптимальные условия для второго этапа оперативного лечения [3, 7].

Традиционные спейсеры тазобедренного сустава не позволяют в большинстве случаев прецизионно заместить костные дефекты в области вертлужной впадины, что неизбежно повышает риск послеоперационных осложнений. При этом частота развития вывиха или разрушения имплантата достигает 27,2%, рецидива инфекции — 32,3% [6–9].

Современным решением проблемы является использование индивидуальных прецизионных гибридных эндопротезов, создаваемых с помощью аддитивных технологий 3D-печати. Их применение позволит не только заместить с высокой точностью любые по форме, сложности и размерам дефекты вертлужной впадины, но и сохранить движения в суставе с созданием локального депо антибактериального препарата необходимой концентрации.

Цель исследования — оценить клинико-рентгенологические результаты ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием индивидуальных гибридных эндопротезов, изготовленных с помощью аддитивных технологий 3D-печати, у пациентов с перипротезной инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное одноцентровое обсервационное исследование, в которое было включено 24 пациента, проходивших оперативное лечение в отделении гнойной хирургии (остеологии) ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России по поводу перипротезной инфекции тазобедренного сустава. Во всех случаях в хирургическом лечении использована двухэтапная методика резэндопротезирования с установкой на первом этапе индивидуального гибридного эндопротеза, изготовленного в соответствии с разработанным способом (патент РФ № 2728264) с помощью аддитивных технологий 3D-печати.

Критерии включения в исследование: наличие в анамнезе септической нестабильности имплантата после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава, костный дефект вертлужной впадины, согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 18 и старше 80 лет, наличие признаков тяжелых сопутствующих заболеваний (гематологических, иммунологических, урогенитальных, эндокринных, психиатрических, сердечно-сосудистых, дерматовенерологических, неврологических и др.).

Дизайн исследования, разработанный в соответствии с рекомендациями STROBE, представлен на рисунке 1 [10].



В исследование было включено 9 (37,5±10,0%) мужчин и 15 (62,5±10,0%) женщин. Средний возраст пациентов составил 58,3±13,9 года. У всех больных в анамнезе имелись клинические и лабораторные признаки нагноения после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава, включая наличие свищевой раны с гнойным отделяемым, рост патогенной микрофлоры после бактериального посева пунктата сустава. Микробиологические исследования проводились в бактериологической лаборатории ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Всем пациентам на этапе предоперационной подготовки и через 3 мес после операции выполнялись рентгенография тазобедренного сустава в 2 проекциях, обзорная рентгенография таза, анкетирование по визуально-аналоговой шкале, SF-36 [11], шкале Харриса [12]. Рентгенологическое обследование проводилось в отделении рентгенологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. По результатам рентгенографии осуществлялась оценка положения компонентов эндопротеза, наличия костных дефектов, остеолитизиса, стабильности имплантата, линии Kohler, «фигуры слезы». Всем больным до оперативного вмешательства выполнялась компьютерная томография (КТ) как пораженного, так и контрлатерального тазобедренного сустава. Количество пациентов в зависимости от типа костного дефекта вертлужной впадины в соответствии с классификацией W.G. Paprosky [13] представлено в таблице 1.

С целью купирования болевого синдрома все больные до операции ежедневно принимали перорально НПВС. С помощью костылей с ограниченной опорой на нижнюю конечность передвигались 19 из 24 пациентов (79±8%), на инвалидном кресле — 5 из 24 пациентов (21±8%). Гемодинамически значимых нарушений кровотока в сосудах нижних конечностей и неврологических нарушений у больных не было.

Компьютерное моделирование индивидуального гибридного эндопротеза и аддитивное изготовление матрицы для его ацетабулярного компонента производились в ООО «ГИТО-ИННОВАЦИЯ». 3D-печать осуществлялась на FDM 3D-принтере «Ultimaker 2+» (Нидерланды).

Таблица 1

Количество пациентов в зависимости от типа костного дефекта вертлужной впадины в соответствии с классификацией W.G. Paprosky

Тип костного дефекта вертлужной впадины	Количество пациентов
II B	12 (50±10%)
II C	7 (29±9%)
III A	4 (17±8%)
III B	1 (4±4%)
Итого	24 (100%)

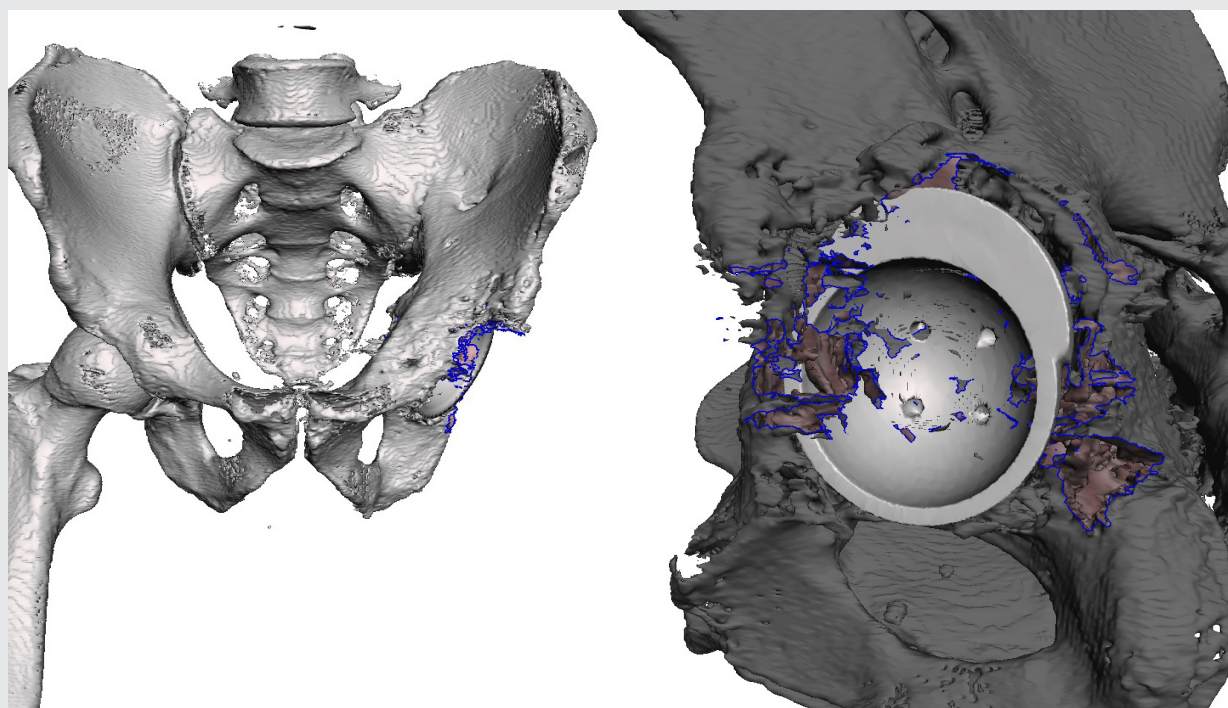


Рис. 2. Этап компьютерного моделирования 3D-модели костнозамещающего ацетабулярного компонента индивидуального гибридного эндопротеза

С целью изготовления индивидуального гибридного эндопротеза первоначально выполняли импорт данных КТ пациента в компьютерную программу «3D Slicer». Затем для восстановления образа костных структур эмпирически задавали коэффициент градиента интенсивности с отсеиванием вокселей с информацией об имевшемся у пациента имплантате и создавали трехмерную модель таза. После этого для повышения прецизионности соответствия ацетабулярного компонента эндопротеза производили увеличение нижней границы и уменьшение верхней границы диапазона значений шкалы Хаунсфилда на 100 ± 30 . Затем в программе Autodesk Meshmixer с использованием гибридного параметрического моделирования выполняли замещение имевшегося у пациента костного дефекта зеркальной копией трехмерной модели неповрежденной вертлужной впадины контрлатеральной стороны. После этого проводили ее топологическую оптимизацию в соответствии с визуализируемыми анатомическими ориентирами и создавали трехмерную модель костнозамещающего ацетабулярного компонента эндопротеза, толщиной 3–5 мм в зависимости от клинической ситуации (индекса массы тела, качества костной ткани, объема костного дефекта и др.) (рис. 2).

Затем выполняли компьютерное моделирование 3D-модели матрицы (формы) для изготовления костнозамещающего ацетабулярного компонента эндо-

протеза. Ее внутренняя поверхность прецизионно соответствовала форме имплантата. Наружная часть была выполнена в виде куба, минимальная толщина стенки которого 1 см. Затем на внутренней поверхности 3D-модели матрицы создавали 10–300 сферических возвышений высотой 1–3 мм с учетом того, что их расположение не должно препятствовать в последующем демонтажу формы имплантата. Они обеспечивали более стабильную фиксацию костным цементом костнозамещающего и полиэтиленового компонентов эндопротеза. После этого разделяли трехмерную модель формы на 3 части и осуществляли их 3D-печать на FDM принтере из материала PLA или HIPPS (рис. 3).

После стерилизации матрицы интраоперационно создавали на ее внутренней поверхности барьерный слой путем обклеивания каждой ее составной части асептической хирургической пленкой. Затем в нее заливали костный цемент с антибиотиком. После его отверждения матрицу демонтировали и сформированный костнозамещающий ацетабулярный компонент гибридного эндопротеза устанавливали в область костного дефекта на костный цемент с антибиотиком (рис. 4).

После этого в костнозамещающий ацетабулярный компонент устанавливали чашку эндопротеза на костный цемент с антибиотиком, которая является полиэтиленовым ацетабулярным компонентом гибридного эндопротеза (рис. 5).

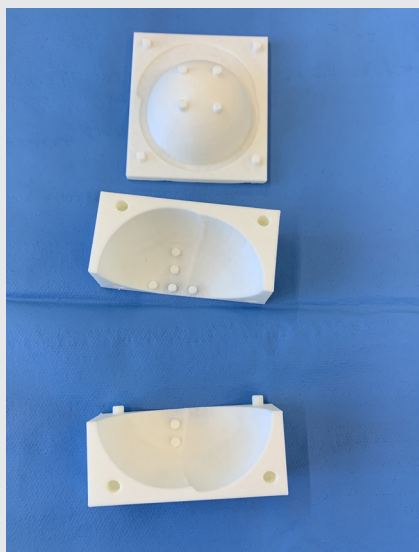


Рис. 3. Матрица для создания костнозамещающего компонента индивидуального гибридного эндопротеза



Рис. 4. Костнозамещающий ацетабулярный компонент индивидуального гибридного эндопротеза

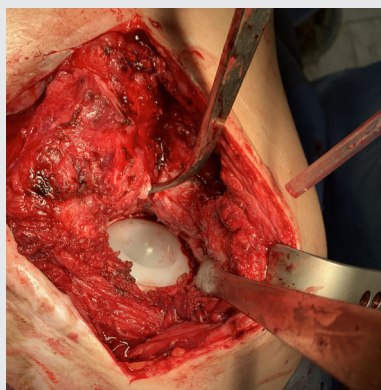


Рис. 5. Имплантация полиэтиленового ацетабулярного компонента гибридного эндопротеза

Затем имплантировали индивидуально подобранный бедренный компонент гибридного эндопротеза тазобедренного сустава, осуществляли вправление, контроль движений, рентгеноконтроль, шов раны.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась антибактериальная терапия в соответствии с результатом антибиотикограммы. В зависимости от состояния параартикулярных тканей, наличия признаков воспаления на 2–7-е сутки осуществлялась активизация больных, назначался курс лечебной физкультуры. Через 3 мес при отсутствии признаков инфекции выполнялся второй этап оперативного лечения — ревизионное эндопротезирование с заменой установленного спейсера. При необходимости костной аллопластики на втором этапе оперативного лечения моделирование аллотрансплантата производилось с использованием разработанной нами технологии компьютерного моделирования (аналогична технологии компьютерного моделирования трехмерной модели костнозамещающего имплантата, представленной выше) и последующей 3D-печати хирургического шаблона для его изготовления.

Статистическая обработка результатов проводилась посредством программы STATISTICA 10.0. Учитывая наличие несимметричного распределения, данные представлялись в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25p;75p]). Сравнение групп осуществлялось с применением теста Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использование индивидуальных гибридных эндопротезов позволило купировать инфекционный процесс у всех пациентов, что подтверждено результатами бактериологического посева пунктата тазобедренного сустава, взятого трехкратно с интервалом 1 мес в послеоперационном периоде, и параимплантных тканей, биопсия которых выполнена во время второго этапа оперативного лечения. Неинфекционных осложнений, включая асептическую нестабильность имплантата, в послеоперационном периоде выявлено не было. Кроме того, во всех случаях достигнуто прецизионное позиционирование компонентов эндопротеза в соответствии с параметрами предоперационного планирования.

На контрольном осмотре через 3 мес после операции без дополнительных средств опоры передвигались 17 из 24 пациентов ($71 \pm 9\%$), с помощью трости — 6 из 24 ($25 \pm 9\%$), на костылях — 1 из 24 ($4 \pm 4\%$).

Обезболивающие препараты в течение 3 мес после операции принимали 4 из 24 пациентов ($17 \pm 8\%$). Из них пероральные НПВС 1–2 раза в неделю после ходьбы на длительные расстояния использовали 3 из 24 пациентов ($13 \pm 7\%$). Обезболивающие препа-

раты 4–5 раз в неделю требовались только 1 больному, что, по нашему мнению, обусловлено длительным анамнезом заболевания (более 20 лет), обширным дефектом костей таза (III В по классификации W. Paprosky).

По результатам анкетирования пациентов по визуально-аналоговой шкале, SF-36, шкале Харриса в послеоперационном периоде наблюдалось статистически значимое улучшение ($p < 0,05$) всех показателей (табл. 2).

Таким образом, применение индивидуальных гибридных эндопротезов, изготовленных по разработанному способу, позволило достичь в послеоперационном периоде у всех пациентов уменьшения болевого синдрома, улучшения качества жизни, включая как физический, так и психологический компоненты здоровья, а также функции оперированного сустава.

При сравнении полученных результатов с данными исследований отечественных и зарубежных авторов отмечено преимущество применения индивидуальных гибридных эндопротезов, изготавливаемых по разработанному способу. Например, в исследовании М. Faschingbauer с соавт. частота механических осложнений после имплантации спейсера тазобедренного сустава составила 19,6%, включая 8,7% разрушений имплантатов, 8,7% вывихов, 0,7% переломов бедренной кости, 0,7% миграций компонентов эндопротеза в таз, 0,7% поломок и вывихов спейсера [14]. Мурылев В.Ю. с соавт. проанализировали результаты оперативного лечения 38 пациентов, которым по поводу септической нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава выполнено ревизионное эндопротезирование с установкой спейсера, в том числе изготовленного с помощью 3D-печати. В результате исследования были выявлены в 21% случаев механические осложнения, в 7,9% — рецидив инфекции [6].

С целью демонстрации результата оперативного лечения пациента с перипротезной инфекцией с применением индивидуального гибридного эндопротеза, изготовленного по разработанному способу, приводим следующий клинический пример.

Пациентка Б., 43 года, поступила в стационар отделения гнойной хирургии (остеологии) ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России с диагнозом «Глубокое нагноение после тотального эндопротезирования правого тазобедренного сустава». Первичное эндопротезирование выполнено 4 мес назад в ЛПУ по месту жительства по поводу посттравматического коксартроза III–IV стадии справа по классификации Kellgren-Lawrence. На этапе предоперационной подготовки сделаны обзорная рентгенография таза, рентгенография правого тазобедренного сустава в 2 проекциях, компьютерная томография таза. Диагностировано наличие костного дефекта в области дна и крыши вертлужной впадины (рис. 6).

Таблица 2

Результаты анкетирования пациентов

Шкала	До операции, Ме [25p;75p]	После операции, Ме [25p;75p]	p
ВАШ	8 [7;8]	2 [2;3]	<0,05
Шкала Харриса	38 [37;39]	72 [68;77]	<0,05
SF-36 (физический компонент здоровья)	24 [23;28]	36 [28;40]	<0,05
SF-36 (психологический компонент здоровья)	27 [25;33]	45 [37;48]	<0,05
SF-36 (суммарно)	49 [46;59]	80 [67;87]	<0,05



Рис. 6. Рентгенограмма правого тазобедренного сустава до операции

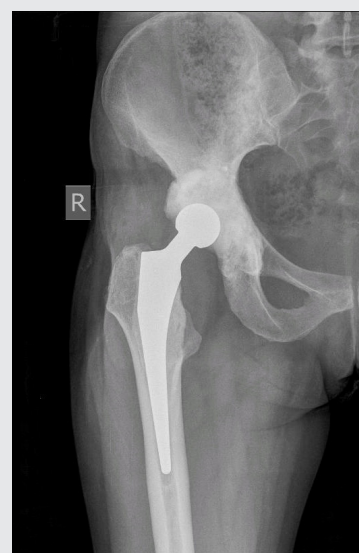


Рис. 7. Рентгенограмма правого тазобедренного сустава после операции

В соответствии с разработанным способом (патент РФ № 2728264) изготовлен и имплантирован индивидуальный гибридный эндопротез тазобедренного сустава. После вправления имплантата достигнут полный объем движений в оперированном суставе (рис. 7).

Пациентка была выписана через 8 сут после операции. Рана зажила первичным натяжением. Рецидива воспалительного процесса не было. После выписки из стационара пациентка обезболивающие препараты не принимала. Через 1 мес после операции стала передвигаться без дополнительных средств опоры. Через 3 мес пациентке выполнен 2-й этап оперативного лечения — ревизионное эндопротезирование правого тазобедренного сустава.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование индивидуальных гибридных эндопротезов при оперативном лечении перипротезной инфекции тазобедренного сустава позволяет не только прецизионно заместить костные дефекты вертлужной впадины, но и сохранить объем движений в суставе с созданием локального депо антибактериального препарата для купирования инфекционного процесса.

Оценка клинико-рентгенологических результатов хирургического лечения пациентов с применением индивидуальных гибридных эндопротезов, изготовленных с помощью 3D-печати, не выявила ни одного случая рецидива периимплантной инфекции, а также развития неинфекционных осложнений. У всех пациентов в послеоперационном периоде отмечено статистически значимое улучшение показателей по визуально-аналоговой шкале, SF-36, шкале Харриса.

Финансирование исследования. Разработка способа изготовления гибридного эндопротеза тазобедренного сустава (патент РФ № 2728264) выполнена при финансовой поддержке гранта «Фонда содействия инновациям» (договор (соглашение) № 26ГС1НТИС5/43261 от 18.09.2018).

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ермаков А.М., Ключин Н.М., Абабков Ю.В., Тряпичников А.С., Коюшков А.Н. Оценка эффективности двухэтапного хирургического лечения больных с перипротезной инфекцией коленного и тазобедренного суставов. *Гений ортопедии* 2018; 24(3): 321–326, <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2018-24-3-321-326>. Yermakov A.M., Klyushin N.M., Ababkov Yu.V., Tryapichnikov A.S., Koyushkov A.N. Evaluation of the effectiveness of two-stage surgical treatment of patients with periprosthetic infection of the knee and hip joints. *Geniy ortopedii* 2018; 24(3): 321–326, <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2018-24-3-321-326>.
2. Kahlenberg C.A., Hernandez-Soria A., Cross M.B. Poor prognosis of patients treated for periprosthetic joint infection. *HSS J* 2017; 13(1): 96–99, <https://doi.org/10.1007/s11420-016-9507-7>.
3. Куковенко Г.А., Елизаров П.М., Алексеев С.С., Сорокина Г.Л., Иваненко Л.Р., Ерохин Н.Е., Музыченков А.В., Мурылев В.Ю. Важность выполнения алгоритма диагностики поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России* 2019; 25(4): 75–87, <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-75-87>. Kukovenko G.A., Elizarov P.M., Alekseev S.S., Sorokina G.L., Ivanenko L.R., Erokhin N.E., Muzychenkov A.V., Murylev V. Yu. Importance of the algorithm for diagnosis of late deep periprosthetic hip infection. *Traumatology and orthopedics of Russia* 2019; 25(4): 75–87, <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-75-87>.
4. Kärrholm J., Mohaddes M., Odén D., Vinblad J., Rogmark C., Rolfson O. Swedish Hip Arthroplasty Register. Annual Report 2017. URL: https://registercentrum.blob.core.windows.net/shpr/r/Eng_Arsrapport_2017_Hoftprotes_final-Syx2fJPhMN.pdf.
5. Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Николаев Н.С., Григоричева Л.Г., Овсянкин А.В., Черный А.Ж., Дроздова П.В., Денисов А.О., Вебер Е.В., Кузьмина И.В. Эпидемиология первичного эндопротезирования тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики РНИИТО им. Р.Р. Вредена. *Травматология и ортопедия России* 2017; 23(2): 81–101, <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2017-23-2-81-101>. Shubnyakov I.I., Tikhilov R.M., Nikolaev N.S., Grigoricheva L.G., Ovsyankin A.V., Cherny A.Z., Drozdova P.V., Denisov A.O., Veber E.V., Kuz'mina I.V. Epidemiology of primary hip arthroplasty: report from register of vreden russian research institute of traumatology and orthopedics. *Traumatology and orthopedics of Russia* 2017; 23(2): 81–101, <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2017-23-2-81-101>.
6. Мурылев В.Ю., Куковенко Г.А., Елизаров П.М., Иваненко Л.Р., Сорокина Г.Л., Рукин Я.А., Алексеев С.С., Германов В.Г. Алгоритм первого этапа лечения поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России* 2018; 24(4): 95–104, <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-4-95-104>. Murylev V. Yu., Kukovenko G.A., Elizarov P.M., Ivanenko L.R., Sorokina G.L., Rukin Y.A., Alekseev S.S., Germanov V.G. The first-stage treatment algorithm for deep infected total hip arthroplasty. *Traumatology and orthopedics of Russia* 2018; 24(4): 95–104, <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-4-95-104>.
7. Кочиш А.А., Божкова С.А. Современное состояние проблемы лечения пациентов с рецидивирующим течением перипротезной инфекции тазобедренного сустава (обзор литературы). *Кафедра травматологии и ортопедии* 2020; 3: 11–22. Kochish A.A., Bozhkova S.A. Current state of the problem of treatment of patients with recurrent periprosthetic hip infection (literature review). *Kafedra travmatologii i ortopedii* 2020; 3: 11–22.
8. Kini S.G., Gabr A., Das R., Sukeik M., Haddad F.S. Two-stage revision for periprosthetic hip and knee joint infections. *Open Orthop J* 2016; 10: 579–588, <https://doi.org/10.2174/1874325001610010579>.
9. Gomez M., Tan T., Manrique J., Deirmengian G., Parvizi J. The fate of spacers in the treatment of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97(18): 1495–1502, <https://doi.org/10.2106/JBJS.N.00958>.

10. Середа А.П., Андрианова М.А. Рекомендации по оформлению дизайна исследования. *Травматология и ортопедия России* 2019; 25(3): 165–184, <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-3-165-184>. Sereda A.P., Andrianova M.A. Study design guidelines. *Traumatology and orthopedics of Russia* 2019; 25(3): 165–184, <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-3-165-184>.
11. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. *SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide*. The Health Institute. New England Medical Center. Boston: Mass; 1993.
12. Harris W.H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 1969; 51(4): 737–755.
13. Paprosky W.G., Perona P.G., Lawrence J.M. Acetabular defect classification and surgical reconstruction in revision arthroplasty. A 6-year follow-up evaluation. *J Arthroplasty* 1994; 9(1): 33–44, [https://doi.org/10.1016/0883-5403\(94\)90135-x](https://doi.org/10.1016/0883-5403(94)90135-x).
14. Faschingbauer M., Reichel H., Bieger R., Kappe T. Mechanical complications with one hundred and thirty eight (antibiotic-laden) cement spacers in the treatment of periprosthetic infection after total hip arthroplasty. *Int Orthop* 2015; 39(5): 989–994, <https://doi.org/10.1007/s00264-014-2636-z>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Р.О. Горбатов, к.м.н., научный сотрудник ООО «ГИТО-ИННОВАЦИЯ», доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии им. М.В. Колокольцева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.С. Благонравова, д.м.н., доцент, директор ООО «ГИТО-ИННОВАЦИЯ», проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

В.Н. Митрофанов, к.м.н., заведующий отделением гнойной хирургии (остеологии) ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Р.Н. Комаров, к.м.н., врач-травматолог-ортопед ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.А. Казаков, научный сотрудник ООО «ГИТО-ИННОВАЦИЯ», лаборант-исследователь лаборатории аддитивных технологий ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Горбатов Роман Олегович,
e-mail: gorbatov.ro@yandex.ru

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

УДК 616.366-003.7-089-053.2

14.01.19 – детская хирургия

Поступила 24.02.2021

И.Ю. Карпова¹, Д.С. Стриженов², Л.Е. Егорская², В.В. Паршиков¹, А.Т. Егорская¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода»

Представлен опыт лечения 32 детей с желчнокаменной болезнью в период с 2015 по 2020 г., в возрасте от 10 мес до 17 лет. При госпитализации больные были осмотрены педиатром, хирургом, лабораторный контроль включал общий и биохимический анализы крови, мочи, осуществлялось УЗИ органов брюшной полости (Vivid-7, GE). После предоперационной подготовки 31 ребенку (96,8%) выполняли лапароскопическую холецистэктомию и 1 — эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию с литоэкстракцией. В послеоперационном периоде отмечали 2 случая осложнений (6,2%) в виде желчного перитонита и кровотечения из сосуда печени в области ложа желчного пузыря.

Заключение. За последние 6 лет частота ЖКБ у детей составила 1,5% среди всей хирургической патологии органов брюшной полости. Пик заболеваемости приходится на $11,0 \pm 4,9$ года. УЗИ органов брюшной полости в 100% случаев позволяет диагностировать патологию, а также своевременно выявить послеоперационные осложнения.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь; холедохолитиаз; дети; диагностика; лапароскопическая холецистэктомия; билиарный перитонит; гемоперитонеум.

SURGICAL TREATMENT OF CHOLELITHIASIS IN CHILDREN

I.Yu. Karpova¹, D.S. Strizhenok², L.E. Egorskaia, V.V. Parshikov¹, A.T. Egorskaia¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Children's City Clinical Hospital No. 1, Nizhny Novgorod

The experience in treating 32 children with cholelithiasis from 2015 to 2020, aged from 10 months to 17 years, is presented. The hospitalized patients were examined by a pediatrician, a surgeon, laboratory control included general and biochemical blood test and urine analyses, and abdominal USI was carried out (Vivid-7, GE). After preoperative preparation, 31 children (96.8%) underwent laparoscopic cholecystectomy and 1 — endoscopic retrograde cholangiopancreatography with lithotomy. In the postoperative period, there were 2 cases of complications (6.2%) presented as biliary peritonitis and bleeding from the liver vessel in the area of the gallbladder bed.

Conclusion. Over the past 6 years, the incidence of gallstone disease in children was 1.5% among all cases of abdominal surgical pathology. The incidence peak occurs at 11.0 ± 4.9 years. USI of the abdominal organs in 100% of cases allows to diagnose pathology, as well as identify postoperative complications timely.

Key words: cholelithiasis; choledocholithiasis; children; diagnostics; laparoscopic cholecystectomy; biliary peritonitis; hemoperitoneum.

ВВЕДЕНИЕ

Желчнокаменную болезнь (ЖКБ) долгое время считали патологией взрослых, в детском возрасте заболевание встречали редко [1–4]. Однако за последние 20 лет частота данной патологии у маленьких пациентов заметно повысилась, от 0,13 до 2,00% [5, 6].

Соотношение заболеваемости среди мальчиков и девочек составляет 2:1 в возрасте до 7 лет, 1:1 в возрасте от 7 до 9 лет, 1:2 — от 10 до 12 лет, 1:3 — старше 13 лет [1, 3]. Преобладание в структуре пациентов девочек старше 10 лет объясняется эндокринной перестройкой организма и, в связи с этим, повышенным уровнем прогестерона [1].

Особенностью ЖКБ в детском возрасте является высокая частота отягощенной наследственности среди родственников I степени (75–95%) [6].

На современном этапе к предикторам заболевания относят ante- и постнатальную патологию, врожденные варианты гиперхолестеринемии, аномалии развития желчевыводящей системы, искусственное вскармливание, пищевой статус, характеризующийся малым количеством волокон, повышенным содержанием углеводов и жиров, длительное парентеральное питание, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гиподинамию, стресс [1, 6–11].

Существуют сведения, что данная патология ассоциируется с гемолитической болезнью и недоношенностью [12–14].

Лекарственные средства, в частности антибиотики, также могут быть предикторами ЖКБ. Известно, что метронидазол и эритромицин способны снижать превращение холестерина в продукты его метаболизма; выявлено токсичное влияние флюклоксацилина, цефтриаксона на эпителий желчевыводящих путей [11].

Для диагностики ЖКБ широко применяется ультразвуковая диагностика органов брюшной полости (УЗИ ОБП), которая достоверна в 90–95%, а при холелитах более 2–5 мм в диаметре достоверность исследования составляет 96–98% [5, 6].

Осложнения ЖКБ многообразны. К ним относят механическую желтуху, острый холецистит, холангит, острый панкреатит, стенозирующий папиллит, водянку желчного пузыря (ЖП), эмпиему, гангрену, перфорацию ЖП, перипузырный абсцесс, инфильтрат (рыхлый и плотный), пузырно-кишечный или пузырно-протоковый свищ, билиарный сепсис, желчный перитонит [2, 3, 6].

С ростом частоты патологии у детей увеличилось и количество проведенных холецистэктомий [5, 15]. Лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) считается «золотым стандартом» для детей в связи с малой инвазивностью, ослаблением боли, сокращением срока госпитализации за счет уменьшения периода реабилитации после хирургического вмешательства.

Однако стоит помнить и о послеоперационных осложнениях, которые варьируют от 1 до 40%, с учетом развития постхолецистэктомического синдрома [5–7].

Консервативное лечение ЖКБ основано на медикаментозной терапии, особенно препаратами урсодезоксихолевой кислоты, обладающей литолитическими свойствами [12, 16]. Существует и выжидательная тактика ведения, при которой пациента наблюдают, проводя периодически лабораторные исследования и УЗИ. Данная тактика объясняется способностью конкрементов к спонтанному регрессу у детей до 3 лет [3].

Таким образом, рост детской заболеваемости ЖКБ, отсутствие единой тактики лечения маленьких пациентов с данной патологией обуславливают важность и актуальность исследования.

Цель исследования — представить современные методы диагностики и тактику хирургического лечения ЖКБ у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе детской городской клинической больницы № 1 г. Нижнего Новгорода с 2015 по 2020 г. пролечено 32 ребенка с ЖКБ, что составило 1,5% от общего количества прооперированных пациентов с абдоминальной патологией. Из них было 16 мальчиков и 16 девочек, возраст больных варьировал от 10 мес до 17 лет; пик заболеваемости пришелся на $11,0 \pm 4,9$ года.

При госпитализации все пациенты подверглись осмотру педиатром и хирургом, проходили лабораторное исследование (общий и биохимический анализы крови, мочи), инструментальные исследования: УЗИ ОБП, ЭКГ.

УЗИ выполняли на аппарате Vivid-7, GE при поступлении в стационар и с последующим контролем через 3 дня после операции. Обследование проводили натощак, осматривали желчный пузырь, указывая его форму, размер, содержимое, толщину стенок, описывали количество, смещаемость, плотность внутрипросветных образований (холелитов). Оценивали экоструктуру, экзогенность печени и поджелудочной железы, обращая внимание на состояние протоков (внутрипеченочных, холедоха, Вирсунгова протока).

После предоперационной подготовки всем пациентам были проведены операционные вмешательства: 31 (96,8%) ребенку — ЛХЭ и 1 больному — эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию с литоэкстракцией.

Осложнения после хирургической коррекции наблюдали у 2 детей (6,2%) детей; причиной явились билиарный перитонит и кровотечение из ложа желчного пузыря.

Полученные данные подвергли вариационно-статистической обработке.

Обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. Определяли показатели описательной статистики: $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение; Me — медиана. Для сравнения изучаемых групп использовали критерий Стьюдента. Критическим уровнем достоверности при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре заболевших доминирования по гендерной принадлежности не отмечено. В обеих группах преобладали дети старше 10 лет (70,97%). Средний возраст составил $11,0 \pm 4,9$ лет, вес — $48,70 \pm 25,15$ кг.

В плановом порядке госпитализированы 27 больных (84,4%), которые не предъявляли активных жалоб, в анамнезе отмечали эпизоды умеренной боли в правом подреберье, тошноту, рвоту, избирательность в питании. В экстренном порядке поступили 5 детей (15,6%). Дети жаловались на сильные боли в правых отделах живота, явления дисфагии (тошноту, рвоту), у девочки 13 лет выявлена постоянная горечь во рту. В 6 случаях (18,75%) отмечена субфебрильная температура, при экстренном поступлении у ребенка 11 лет термометрия констатировала фебрильные значения.

У всех пациентов давность от начала заболевания варьировала от 1 мес до 9 лет. Большинство (84,3%) длительно получали литолитическую терапию по назначению гастроэнтеролога, что позволило им находиться в периоде ремиссии заболевания, при этом соблюдая диету и режим питания. В двух случаях консервативное лечение способствовало полной

ликвидации признаков ЖКБ (на УЗИ ОБП — отсутствие холелитов в ЖП).

При осмотре у 27 больных (84,4%) отмечали состояние средней степени тяжести, у 5 (15,6%) — тяжелое. Кожные покровы и видимые слизистые были чистыми, язык обложен белым налетом, при пальпации живот мягкий, болезненный в правом подреберье, положительные симптомы: Грекова–Ортнера — болезненность при поколачивании по краю правой реберной дуги ребром кисти, Василенко — появление боли на высоте вдоха при поколачивании по передней брюшной стенке в области проекции ЖП, Кера — усиление болезненности в области проекции ЖП на переднюю брюшную стенку во время вдоха, Мерфи — непроизвольное задерживание дыхания на вдохе при надавливании большим пальцем на область проекции ЖП на переднюю брюшную стенку из-за резкого усиления болезненности, Мюсси–Георгиевского (френикус-симптом) — болезненность при надавливании пальцем в надключичной области между ножками грудинно-ключично-сосцевидной мышцы справа.

При лабораторном исследовании у 15 детей (46,8%) выявили лейкоцитоз (от $9,2$ до $23,6 \cdot 10^9/\text{л}$) при нормальных значениях СОЭ. В четырех наблюдениях показатели АсАТ, АлАТ, ЩФ, амилазы, билирубина незначительно превышали верхние границы нормы.

По данным УЗИ ОБП у всех детей была диагностирована ЖКБ (рис. 1): в 31 случае (93,7%) отметили холецистолитиаз, в 1 — изолированный холедохолитиаз (мальчик 12 лет, 39 кг).

Выявлено, что у девочки 5 лет желчный пузырь не выполнял свою резервуарно-эвакуаторную функцию в течение 3 лет — так называемый «отключенный» (постоянно сокращенный) желчный пузырь. У 26 па-



циентов (81,2%) на УЗИ диагностированы признаки неосложненной формы ЖКБ с хроническим калькулезным холециститом (ХКХ) в стадии клинко-лабораторной ремиссии. У 4 детей (12,5%) констатируется обострение ХКХ, которое сопровождалось болевым синдромом в течение 48 ч. У всех обследованных стенки ЖП были неравномерно утолщены, без выраженной слоистости, что позволило выполнить ЛХЭ. Благодаря плановой госпитализации в 67,7% случаев холецистэктомии проведены в зимне-весенний период. Среднее время операций составило $52,67 \pm 18,79$ мин.

Интраоперационно при осмотре зоны треугольника Кало у 25 детей (78,1%) детей отмечали плоскостной спаечный процесс, причем у 14 (43,7%) — умеренный, а в 11 случаях (34,3%) — выраженный. Перипузырный отек обнаружен у 3 больных.

Средний размер ЖП был увеличен и составил $69,84 \pm 20,75 \times 24,23 \pm 7,27$ мм. Гипертрофированные ЖП у 24 пациентов (75,0%) были за счет их гипотонии. Знания о размерах органа помогали интраоперационно избежать перфорации стенок при выделении его из пузырного ложа и области спаечного процесса в зоне Гартмановского кармана, что особенно важно в случае напряжения и отека стенок. Выраженное увеличение ЖП до $100,0 \times 30,0$ мм повышало риск развития геморрагического синдрома из-за перерастяжения воспаленной стенки, что в сочетании со спаечным процессом у 4 пациентов привело к кровотечению из ложа (рис. 2).

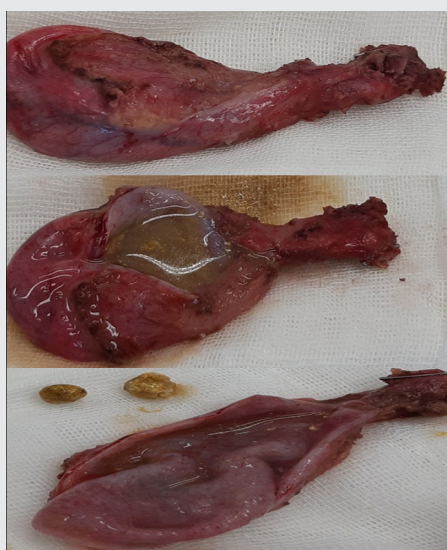
У 19 детей (59,3%) на операциях выявлена гипоплазированная пузырная артерия, имеющая распыльный тип строения.

Расхождений в количестве и размерах холелитов, указанных в протоколе УЗИ, с параметрами камней, извлеченных в ходе операций, не было. В зависимости от характеристик конкрементов хирург учитывал возможность их дислокации и тщательно проверял культю протока для предотвращения осложнений. При наличии множества крупных камней тракция тела желчного пузыря была более осторожной. Минимальный размер конкрементов составил 1 мм, максимальный — 20 мм. Преобладали холецистолиты светло- или темно-желтого цвета (83,3%), черного цвета конкременты были у 5 детей (16,7%) (рис. 3).

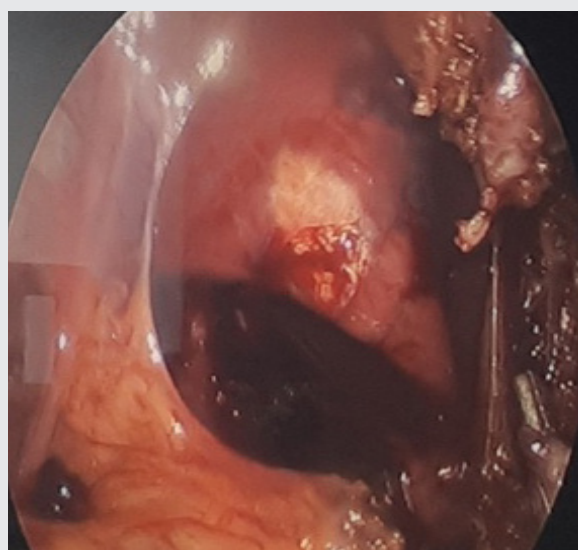
Как правило, при эхоскопическом контроле отмечали остаточные отечно-инфильтративные изменения в области ложа, без проявления экссудации и эхосигналов от участков клипирования.

В послеоперационном периоде терапия включала в себя постельный режим, энтеральный покой, инфузионную программу, симптоматическое и антибактериальное, гепатопротективное лечение. Все дети были выписаны в удовлетворительном состоянии домой, средний койко-день составил $7,6 \pm 2,8$ суток.

У 29 пациентов (90,6%) послеоперационный период был без осложнений. Ухудшение наблюдали у девочки (10 лет, 34 кг), прооперированной лапароскопически по поводу ЖКБ, ХКХ с множественными мелкими холелитами и выраженным спаечным процессом в области шейки. При повторной госпитализации, через 3 нед после ЛХЭ, на УЗИ было выявлено большое количество жидкости в брюшной полости — билиарный перитонит. Клинически отмечались болевой синдром, интоксикация, прогрессирующий парез кишечника. Ребенку была выполнена релапа-



а



б

Рис. 2. Удаленный желчный пузырь, ревизия его полости с наличием 2 холелитов в просвете на фоне сладжированной желчи с дисхолией, складчатость стенки не сохранена (а); кровотечение из ложа ЖП после его удаления (б)



Рис. 3. Извлеченные из желчного пузыря холелиты желтого цвета



Рис. 4. Предкаменная стадия (билиарный сладж)



Рис. 5. Формирование камней, латентное камненосительство

роскопия — во всех отделах брюшной полости выявили мутную желчь в количестве до 4 л, гиперемированный кишечник и париетальную брюшину. С помощью электроотсоса желчь удалили. К ложу ЖП рыхло припаялась имбибированная желчью прядь большого сальника. Клипсы на желчном протоке лежали хорошо. Интраоперационно отмечено диффузное истечение желчи из ложа желчного пузыря. К ложу последнего и в полость малого таза установлены улавливающие дренажи. Ежедневно ребенку проводили УЗИ ОБП по поводу продолжающегося отграниченного желчного перитонита для контроля объема экстраорганической жидкости перипеченочно. Лечение на фоне наружного дренирования выполняли в отделении интенсивной терапии, которое включало антибактериальную, дезинтоксикационную, инфузионную и симптоматическую терапию. По мере снижения внутрипротокового давления, вызванного отеком зоны оперативного вмешательства, билиарный перитонит купировали в течение 29 сут.

Релапароскопия потребовалась мальчику (10 мес, 7,6 кг) через 11 ч после ЛХЭ из-за гемоперитонеума, выявленного на УЗИ. В общем анализе крови у пациента отмечали падение уровня гемоглобина (72 г/л), эритроцитов ($2,9 \cdot 10^{12}/л$), гематокрита (22%). При ревизии отмечено кровотечение из сосуда печени в области ложа ЖП в объеме 120 мл. Выполнен гемостаз с помощью монополярной электрокоагуляции, брюшная полость санирована и дренирована.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тактика лечения ЖКБ зависит от возраста ребенка, срока выявления заболевания, размера холелитов [3, 16, 17]. Консервативная литолитическая терапия рекомендована у детей раннего возраста в связи с возможным спонтанным регрессом конкрементов, а также в качестве профилактики обменных нарушений; литолиз особенно эффективен у больных до 1 года при лечении с первых месяцев жизни [16–18]. Подросткам в случае бессимптомного камненосительства также показано медикаментозное лечение. Литолитическая терапия должна продолжаться непрерывно 12–24 мес и обуславливает необходимость применения гепатопротективных лекарственных средств [3]. Если на УЗИ через 12 мес от начала лечения не выявлено изменения размеров холелитов, данную терапию необходимо прекратить.

На практике используют классификацию, принятую съездом Научного общества гастроэнтерологов России (2002 г.), согласно которой выделяют 4 стадии течения заболевания [3]:

1. Начальная, или предкаменная, стадия, при которой за счет изменения характеристик желчи — появления густой неоднородной желчи — формируется билиарный сладж (рис. 4) [2, 3, 6, 8].

2. Стадия формирования желчных камней: одиночных или множественных по количеству; холестериновых, пигментных или смешанных по биохимическому составу, локализованных в ЖП, в общем желчном протоке, в печеночных протоках. ЖКБ на данной стадии может протекать как латентно, так и с проявлением клинических симптомов в виде желчных колик, диспепсической формы, или под маской других заболеваний (рис. 5).

3. Стадия хронического рецидивирующего калькулезного холецистита (рис. 6).

4. Стадия осложнений.

Известно, что изменение состава печеночной желчи — основной этиопатогенетический фактор, способствующий появлению литогенной желчи и, как следствие, развитию ЖКБ. Холестериновые холелиты образуются за счет перенасыщения желчи холестерином (ХС), которое ведет к нуклеации (процесс конденсации и агрегации) и дальнейшему формированию и осаждению кристаллов моногидрата ХС. Появление деконъюгированного билирубина, который нерастворим, способствует образованию пигментных конкрементов [1, 2, 18–20]. Ухудшение эвакуаторной функции ЖП при нарушении его сократительной способности вызывает стаз желчи, что становится предрасполагающим фактором для формирования холелитов [2, 4, 6, 8, 10].

Ранее предполагалось, что холестериновые желчные камни образуются у подростков, в то время как пигментные — у детей раннего возраста [1]. Однако более современные исследования демонстрируют вероятность формирования любого типа холелитов [1, 21, 22]. Конкременты могут появиться даже у детей первого года жизни, но клинически дебют ЖКБ зачастую происходит на 2 года позже [1].

Хирургическая коррекция рекомендована детям до 3 лет и в подростковом возрасте только в случае рецидивирующих абдоминальных болей [3]. Плановая ЛХЭ показана в возрасте от 4 до 12 лет, который считается оптимальным для операции, поскольку при удалении ЖП сохраняется функциональная способность печени и желчных путей [3, 20].

ЛХЭ — предпочтительная хирургическая тактика лечения вследствие щадящей технологии выполнения. Однако в 3,6% случаев специалисты отмечают риск конверсии в связи с анатомическими и структурными особенностями перипузырного пространства, а также холедохолитиазом или выявлением другого заболевания во время операции [16–19].

У 5–40% пациентов не исключено развитие постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС), который обусловлен как удалением ЖП, так и дисфункцией сфинктера Одди. ПХЭС проявляется мальабсорбцией и мальабсорбцией. Клинически у пациентов отмечают боль в животе, диспепсию, тошноту, стеаторею, послабление стула или запор, метеоризм, которые нарастают на фоне погрешностей в диете

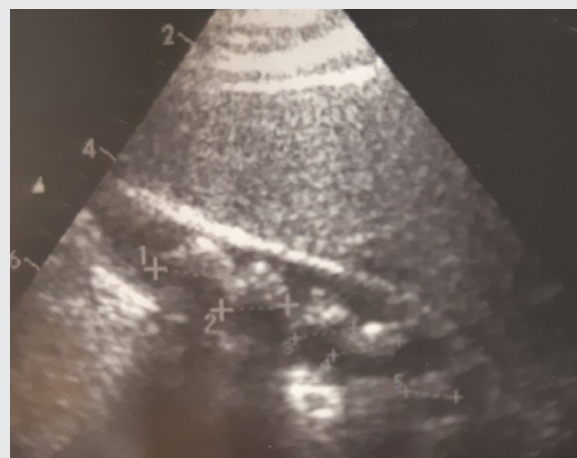


Рис. 6. Множественные камни в просвете ЖП с равномерным уплотнением и незначительным утолщением его стенки

и физической нагрузке. Стоит также помнить, что ХЭ — триггер развития колоректального и печеночного рака [21–23].

Хотя строгой тактики восстановительной терапии после ЛХЭ не выработано, показан ряд реабилитационных мероприятий, направленных на исключение рецидивов холелитов, нормализацию процессов образования желчи, ее экскреции и профилактики ПХЭС [3, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы отмечают увеличение желчнокаменной болезни в детском возрасте. Консервативная терапия, начатая в раннем детском возрасте, позволяет компенсировать холестатические процессы с помощью нормализации обмена веществ и сохранения буферной функции желчного пузыря.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости в экстренном и плановом порядке дает возможность классифицировать заболевание и определить тактику ведения больных.

Хирургическое лечение холецистолитов при отсутствии выраженного отечно-инфильтративного процесса (спаечного процесса) подразумевает проведение лапароскопической холецистэктомии; при наличии воспалительных и спаечных изменений, усугубляющих риск геморрагических и перфоративных осложнений, рекомендуется срочная ЛХЭ или плановая — после массивной консервативной противовоспалительной терапии. Выявление холедохолитов становится показанием к эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии с эндоскопической папиллосфинктеротомией и литоэкстракцией.

Анатомо-топографические особенности билиарной зоны, течения заболевания нередко затрудняют диагностику, а вместе с тем приводят к осложне-

ниям. Это требует диспансерного наблюдения за группой детей, угрожаемых по желчнокаменной болезни, и лечения их в крупных специализированных центрах.

Финансирование и конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лупаш Н.Г., Шакарян К.А., Маталаева С.Ю., Харитонов Л.А. Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста — лечить консервативно или оперативно? *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(4): 63–68. Lupash N.G., Shakaryan K.A., Matalayeva S. Yu., Kharitonova L.A. Cholelithiasis in infants — conservative or surgical treatment? *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2018; 63(4): 63–68.
2. Якимова Л.В., Харитонов Л.А. Особенности консервативного лечения детей с желчнокаменной болезнью после холецистэктомии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(5): 66–68. Yakimova L.V., Kharitonova L.A. Peculiarities of conservative treatment of children with cholelithiasis after cholecystectomy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2018; 63(4): 63–68.
3. Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика. *Архивъ ввнутренней медицины* 2016; 6(3): 30–35. Vakhrushev J.M., Khokhlaicheva N.A. Gallstone disease: epidemiology, risk factors, clinical features, prevention. *Arhiv vnutrennej mediciny* 2016; 6(3): 30–35.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2016; 26(3): 64–80. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Shulpekova Yu.O., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Lapina T.L. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2016; 26(3): 64–80.
5. Cai J.-S., Qiang S., Bao-Bing Y. Advances of recurrent risk factors and management of choledocholithiasis. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52(1): 34–43, <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1224382>.
6. Bălănescu R.N., Bălănescu L., Drăgan G., Moga A., Caragață R. Biliary lithiasis with choledocolithiasis in children. *Chirurgia (Bucur)* 2015; 110(6): 559–561.
7. Serdaroglu F., Koca Y.S., Saltik F., Koca T., Dereci S., Akcam M., Akcam F.Z. Gallstones in childhood: etiology, clinical features, and prognosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28(12): 1468–1472, <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000726>.
8. Алянгин В.Г., Сатаев В.У., Викторов В.В., Нижевич А.А., Латыпова Г.Г. Особенности диагностики желчнокаменной болезни у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2019; 11(171): 59–63, <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-59-63>. Alyangin V.G., Sataev V.U., Viktorov V.V.,
9. Greer D., Heywood S., Croaker D., Gananadha S. Is 14 the new 40: trends in gallstone disease and cholecystectomy in Australian children. *Pediatr Surg Int* 2018; 34(8): 845–849, <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4300-y>.
10. Özcan N., Kahrıman G., Gökem S.B., Arslan D. Percutaneous management of bile duct stones in children: results of 12 cases. *Diagn Interv Radiol* 2017; 23(2): 133–136, <https://doi.org/10.5152/dir.2016.16178>.
11. Rothstein D.H., Harmon C.M. Gallbladder disease in children. *Semin Pediatr Surg* 2016; 25(4): 225–231, <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2016.05.005>.
12. Murphy P.B., Vogt K.N., Winick-Ng J., McClure J.A., Welk B., Jones S.A. The increasing incidence of gallbladder disease in children: a 20 year perspective. *J Pediatr Surg* 2016; 51(5): 748–752, <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.02.017>.
13. Бордюгова Е.В., Марченко Е.Н., Юлдашева С.А., Шевцова Е.И. Желчнокаменная болезнь у детей с наследственным сфероцитозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2019; 11(171): 31–35, <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-31-35>. Bordyugova O.V., Marchenko E.N., Yuldasheva S.A., Shevtsova E.I. Cholelithiasis in children with hereditary spherocytosis. *Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiya* 2019; 11(171): 31–35, <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-31-35>.
14. Hemminki K., Hemminki O., Koskinen A.I.M., Försti A., Sundquist K., Sundquist J., Li X. Familial risks in and between stone diseases: sialolithiasis, urolithiasis and cholelithiasis in the population of Sweden. *BMC Nephrol* 2018; 19(1): 158, <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0945-y>.
15. Frybova B., Drabek J., Lochmannova J., Douda L., Hlava S., Zemkova D., Míxa V., Kyncl M., Zeman L., Rygl M., Keil R. Cholelithiasis and choledocholithiasis in children; risk factors for development. *PloS One* 2018; 13(5): e0196475, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196475>.
16. Kirsacılıglu C.T., Çakır B.Ç., Bayram G., Akbiyık F., Işık P., Tunç B. Risk factors, complications and outcome of cholelithiasis in children: a retrospective, single-centre review. *J Paediatr Child Health* 2016; 52(10): 944–949, <https://doi.org/10.1111/jpc.13235>.
17. Желчнокаменная болезнь у детей. Клинические рекомендации РФ. М.; 2016; 41 с. *Zhelchnokamennaya bolezni u detey. Klinicheskie rekomendatsii RF* [Cholelithiasis in children. Clinical recommendations of the Russian Federation]. Moscow; 2016; 41 p.
18. Циммерман Я.С. Постхолецистэктомический синдром, его сущность, клинические проявления, диагностика и лечение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2017; 8(144): 4–11. Zimmerman J.S. Postcholecystectomy syndrome, its nature, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiya* 2017; 8(144): 4–11.
19. Cremer A., Arvanitakis M. Diagnosis and management of bile stone disease and its complications. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2016; 62(1): 103–129.
20. Shabanzadeh D.M. Incidence of gallstone disease and complications. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34(2): 81–89, <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000418>.

21. Portincasa P., Ciaula A. Di., de Bari O., Garruti G., Palmieri V.O., Wang D.Q.-H. Management of gallstones and its related complications. *Expert Rev Gastroenterol and Hepatol* 2016; 10(1): 93–112, <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1109445>.

22. Tazuma S., Unno M., Igarashi Y., Inui K., Uchiyama K., Kai M., Tsuyuguchi T., Maguchi H., Mori T., Yamaguchi K., Ryozaawa S., Nimura Y., Fujita N., Kubota K., Shoda J., Tabata M., Mine T., Sugano K., Watanabe M., Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *J Gastroenterol* 2017; 52(3): 276–300, <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1289-7>.

23. Кокоталкин А.А., Швецов И.В., Самуилова Е.П., Лисянская Е.Д. О тактике лечения желчнокаменной болезни (ЖКБ) у детей в ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьская ЦГБ». *Медицинская наука и образование Урала* 2017; 18(3): 38–41. Kokotalkin A.A., Shvetsov I.V., Samuilova E.P., Lisyanskaya E.D. On the tactics of treatment of cholelithiasis in children GBUZ YANAO "Noybrskaya CGB". *Meditsinskaya nauka i obrazovanie* 2017; 18(3): 38–42.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

И.Ю. Карпова, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Д.С. Стриженов, заведующий хирургическим отделением ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1»;

Л.Е. Егорская, заведующая отделением ультразвуковой диагностики ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода»;

В.В. Паршиков, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.Т. Егорская, студент педиатрического факультета «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Карпова Ирина Юрьевна, ikarpova73@mail.ru

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ

К ВОПРОСУ О РАСЧЕТАХ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ НОРМАТИВОВ НА ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В ПРОГРАММУ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ГАРАНТИЙ ОКАЗАНИЯ НАСЕЛЕНИЮ БЕСПЛАТНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

УДК 614.2

14.02.03 — общественное здоровье и здравоохранение

Поступила 11.04.2021

Н.Н. Карякин¹, И.А. Переслегина¹, С.И. Ермолова², В.М. Леванов¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород;

²Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Нижегородской области, г. Нижний Новгород

Целью было разработать методику объективного расчета территориальных нормативов объемов диагностических исследований с учетом региональных особенностей для коррекции территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания населению медицинской помощи.

Материалы и методы. Была проанализирована первичная и общая заболеваемость населения Нижегородской области по классам заболеваний, при которых наиболее часто применяются компьютерная томография / магнитно-резонансная томография. Проведено сравнение с федеральными уровнями, вычислен повышающий коэффициент, который использовался для расчетов потребностей в данных видах исследований. С учетом федерального норматива стоимости одного исследования и количества застрахованных в регионе рассчитана дополнительная сумма затрат на эти исследования. Последняя была компенсирована за счет снижения количества других диагностических исследований, по которым территориальный норматив объемов не был выполнен.

Результаты. Для Нижегородской области характерен более высокий темп прироста общей и первичной заболеваемости, чем среднероссийский. Средний показатель превышения заболеваемости в Нижегородской области в 1,22 раза выше, чем в РФ, — это и было положено в основу расчетов скорректированного территориального норматива объема на магнитно-резонансную томографию. С помощью созданной методики были сформулированы предложения по территориальным нормативам объемов медицинской помощи для коррекции территориальной программы ОМС. В частности, уменьшение количества ультразвуковых и эндоскопических диагностических исследований на 8,9% позволило сбалансировать общие расходы программы, при этом скорректированный норматив объемов исследований остался в пределах реальных потребностей в них.

Заключение. Методика может быть применена для расчетов любых региональных нормативов территориальных программ ОМС, наиболее соответствующих потребностям населения региона в различных видах медицинской помощи без снижения ее качества и доступности.

Ключевые слова: территориальная программа обязательного медицинского страхования; нормативы объемов медицинской помощи; региональные особенности; магнитно-резонансная томография.

ON THE ISSUE OF CALCULATING REGIONAL STANDARDS FOR DIAGNOSTIC TESTS FOR INCLUSION INTO THE PROGRAM OF STATE GUARANTEES FOR PROVIDING FREE HEALTH CARE SERVICES TO THE POPULATION

N.N. Karyakin¹, I.A. Pereslegina¹, S.I. Ermolova², V.M. Levanov¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Territorial Compulsory Health Insurance Fund Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod

The aim was to develop a methodology for the objective assessment of local standards for the volume of diagnostic studies, taking into account regional characteristics, to correct the local program of state guarantees for free health care services to the population.

Materials and methods. The primary and general morbidity of the population of the Nizhny Novgorod region was analyzed according to the classes of diseases when computed tomography / magnetic resonance imaging are most often used. Comparison with the federal levels has been made, a scale-up factor has been calculated, being used to calculate the needs for these types of research. Taking into account the federal standard for the cost of one study and the number of insured citizens in the region, an additional amount of costs for these studies has been calculated. The latter was compensated by a decrease in the number of other diagnostic tests for which the local standard for volumes was not fulfilled.

Results. The Nizhny Novgorod region is characterized by a higher growth rate of the general and primary morbidity than the average Russian one. The average rate of excess incidence in the Nizhny Novgorod region is 1.22 times higher than in the Russian Federation — this was the basis for calculating the adjusted local volume standard for magnetic resonance imaging. With the help of the developed methodology, proposal was formulated concerning the local standards for the volume of health care services for adjusting the local mandatory medical insurance program. In particular, the decrease in the number of ultrasound and endoscopic diagnostic examinations by 8.9% made it possible to balance the total costs of the program, while the adjusted standard for the volume of examinations remained within the limits of real needs for them.

Conclusion. The technique can be used to calculate any regional standards for local mandatory medical insurance programs that best meet the needs of the region's population in various types of health care services without reducing their quality and availability.

Key words: local mandatory health insurance program; standards for the volume of medical care; regional features; magnetic resonance imaging.

ВВЕДЕНИЕ

При формировании Территориальной программы обязательного медицинского страхования (ТПОМС) возникает необходимость расчета нормативов объемов медицинской помощи с учетом реальной потребности граждан и региональных особенностей [1–4]. Коррекция нормативов относительно ранее сделанных прогнозов особенно актуальна в связи с непредвиденными обстоятельствами, какими явились пандемия COVID-19 и происшедшие в связи с ней изменения объемов и структуры медицинской помощи.

В частности, по этой причине по итогам 2020 г. в Нижегородской области (НО) разнонаправленно изменилось количество отдельных диагностических (лабораторных) исследований (компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования сердечно-сосудистой системы, эндоскопических диагностических исследований).

Территориальной программой ОМС Нижегородской области на 2020 г. и плановый период 2021 и 2022 гг. [5] на 2020 г. были предусмотрены территориальные нормативы (ТН) объема оказания диагно-

стических услуг по магнитно-резонансной томографии на уровне федеральных нормативов (ФН).

Однако установленные на начало года плановые нормативы не учитывали сложившуюся эпидемиологическую обстановку распространения новой коронавирусной инфекции. В связи с этими обстоятельствами произошло перевыполнение объемов ряда исследований, прежде всего МРТ, по сравнению с рассчитанными ранее плановыми показателями. Одновременно с этим наблюдалось недовыполнение объемов других видов диагностических исследований (эндоскопические, ультразвуковые и т.д.), в том числе в связи с приостановлением оказания плановой медицинской помощи с апреля по июль 2020 г.

В ТПОМС НО на 2021 год и плановый период 2022 и 2023 гг. [6] на 2021 г. предусмотрены ТН объема оказания диагностических услуг по МРТ на уровне ФН, для которых запланирован рост относительно предыдущего года на 3,02%.

Однако этого недостаточно для выполнения требуемых объемов МРТ без риска отклонения от оплаты. Поэтому возникла необходимость по обоснованию изменения нормативов на 2021 г. с учетом адапта-

ции показателей к современным условиям и для эффективного управления системой здравоохранения на территории НО.

В связи с этим актуален вопрос о разработке обоснованной методики подобных расчетов с целью включить в ТПОМС НО скорректированные нормативы объемов, сохранив при этом общие экономические показатели.

Исходными данными для создания методики стали официальные документы [7], в частности, письмо Минздрава России от 31.12.2020 № И-7/2–20700 [8], на основании которого субъект РФ вправе корректировать объем медицинской помощи с учетом реальной потребности граждан и, соответственно, ТН могут быть обоснованно выше или ниже ФН, с учетом региональных особенностей. В целях определения потребности населения в объемах медицинской помощи по видам и условиям ее оказания необходимо провести анализ показателей здоровья населения, а также фактического выполнения объема медицинской помощи в динамике не менее чем за 3 предыдущих года.

Однако на сегодняшний день не имеется единого методического обеспечения, позволяющего провести обоснованные расчеты с учетом всех перечисленных выше аспектов. Авторами статьи был разработан вариант такой методики, что дало возможность сформировать необходимые предложения по ТН объемов медицинской помощи.

Целью исследования были разработка и применение методики, позволяющей объективно рассчитать ТН объемов диагностических исследований с учетом региональных особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методика подразумевает последовательность из нескольких шагов. Поскольку основная проблема связана с избыточным количеством проведенных в Нижегородской области МРТ по итогам 2020 г., в качестве первого шага был сделан анализ классов заболеваний, при которых это исследование выполняется наиболее часто. Поскольку нормативы объемов относятся только к амбулаторно-поликлинической помощи, расчеты велись в этом сегменте оказания диагностических услуг. Было определено 5 классов заболеваний — новообразования, болезни нервной системы, болезни системы кровообращения, болезни органов дыхания, болезни костно-мышечной системы, на которые в разные годы в совокупности приходилось 72–78% всех проведенных амбулаторно МРТ.

Далее был выполнен анализ первичной и общей заболеваемости по данным классам болезней в регионе в сравнении с федеральными показателями, за четыре года (2016–2019). Проанализированы не только сами показатели, но и темпы прироста забо-

леваемости суммарно по этим классам, а также вычислены отличия в региональных и федеральных показателях.

Предварительный анализ показал, что МРТ значительно чаще назначается при первичных посещениях врачей, чем при повторных. Поэтому для повышения точности вычислений следующим шагом были определены соотношения в проведении МРТ при первично установленном диагнозе и при повторных посещениях. Расчет среднего показателя превышения общей и первичной заболеваемости в НО над соответствующим показателем РФ проводился по формуле:

$$СП = M_1 \cdot kM_1 + M_2 \cdot kM_2,$$

где СП — средний показатель превышения заболеваемости НО над показателем РФ (во сколько раз);

M_1 — во сколько раз общая заболеваемость в НО выше, чем в РФ;

M_2 — во сколько раз первичная заболеваемость в НО выше, чем в РФ;

kM_1 — доля МРТ при повторных посещениях (соответственно, при общей заболеваемости);

kM_2 — доля МРТ при первичных посещениях (соответственно, при первичной заболеваемости).

Этот показатель был использован для расчета территориальных нормативов объема МРТ-исследований для НО путем умножения федеральных нормативов объема МРТ на 2021 г. на СП.

Далее с учетом ФН стоимости одного МРТ и количества застрахованных в регионе рассчитана сумма затрат на эти исследования с учетом повышения норматива.

С условием сохранения общей суммы затрат на все диагностические исследования (МРТ, ультразвуковые исследования сердечно-сосудистой системы (УЗИ ССС), эндоскопические диагностические исследования (ЭДИ) и др.) была рассчитана общая сумма, на которую должно быть уменьшено число других диагностических исследований (в частности, УЗИ ССС и ЭДИ). С учетом полученной суммы и нормативов финансовых затрат на 1 исследование вычислено необходимое снижение абсолютного количества по каждому из этих двух исследований, а далее рассчитаны скорректированные ТН объемов по УЗИ ССС и ЭДИ, проведено их сравнение с ФН.

Данные были обработаны с использованием программы MS Excel 2010. Для количественных показателей вычисляли среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (σ). Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$. Уровень значимости составлял $p \leq 0,05$. Был рассчитан 95% доверительный интервал, соответствующий минимально допустимому значению доверительной вероятности, равному 0,95 (представлен в форме $[M - \Delta x; M + \Delta x]$, где

M — среднее арифметическое значение, $\Delta x = t \cdot m$, где t — критерий Стьюдента, равный 2,0, m — ошибка репрезентативности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ТПОМС НО на 2020 г. и плановый период 2021 и 2022 гг. были установлены ТН объемов для проведения отдельных диагностических исследований на 2020 г., не отличающиеся от ФН, в частности, МРТ — 0,0119 исследования на 1 застрахованное лицо [5].

В ТПОМС НО на 2021 г. также изначально фигурировали ТН объема оказания МРТ, взятые на уровне ФН (0,01226 исследования), то есть предусматривался рост на 3,02% [6].

При анализе данных, предоставленных Территориальным фондом ОМС Нижегородской области, было установлено, что фактический объем выполненных в 2020 г. исследований был превышен. При ФН объема 0,0119 на одно застрахованное лицо, что соответствовало 38218 исследованиям, по факту было выполнено 43658 МРТ, что в 1,14 раза выше и соответствует уровню 0,0136 исследования на одно застрахованное лицо.

В то же время по другим исследованиям отмечалось невыполнение. Так, ТН объема по УЗИ ССС, утвержденный равным ФН, составил 0,0116 вместо 0,1125 на 1 застрахованного; ЭДИ — 0,00851 вместо 0,0477 на 1 застрахованного.

В 2021 г. ФН объема исследований по УЗИ ССС составил 0,11588 исследования на 1 застрахованное лицо; по ЭДИ — 0,04913 исследования [9], что примерно в 5–10 раз выше фактических объемов по Нижегородской области в 2020 г.

Проведен анализ общей и первичной заболеваемости суммарно для ранее определенных 5 классов заболеваний в НО, в сравнении с аналогичными показателями РФ за 2016–2019 гг.

Из рисунка видно, что для общей заболеваемости НО характерен более высокий темп прироста по сравнению с показателем РФ.

Так, общая заболеваемость рассматриваемой группы заболеваний в НО с 2016 по 2019 год повышается в среднем на 3,3% в год, в РФ — на 1,5%. Темпы роста первичной заболеваемости отличались в меньшей степени (темпы прироста первичной заболеваемости в НО ежегодно составляет в среднем 1,4%, в РФ — 1,1%).

Уровень общей заболеваемости в НО выше, чем в РФ, в $1,183 \pm 0,017$ раза (табл. 1). Средняя величина, включая доверительный интервал, обеспечивающий вероятность 95,5% значений показателя превышения, находилась в диапазоне 1,149–1,217 (раза).

Аналогичное сравнение первичной заболеваемости по региону и РФ было проведено по тем же классам заболеваний (табл. 2).

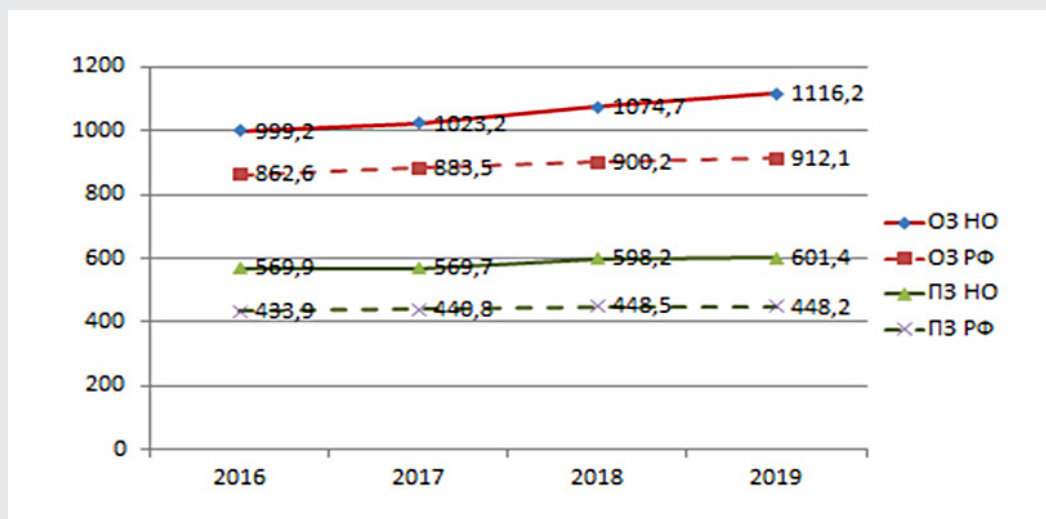
Первичная заболеваемость в НО выше, чем в РФ, в среднем в $1,319 \pm 0,013$ раза. Средняя величина, включая доверительный интервал, обеспечивающий вероятность 95,5% значений показателя превышения, находится в диапазоне 1,293–1,345 (раза).

Расчет среднего показателя превышения общей и первичной заболеваемости в Нижегородской области над показателем РФ проводится по ранее приведенной формуле:

$$СП = 1,183 \cdot 0,72 + 1,319 \cdot 0,28 = 1,22 \pm 0,016,$$

где 1,183 — превышение общей заболеваемости в НО над РФ;

1,319 — превышение первичной заболеваемости в НО над РФ;



Уровни общей (ОЗ) и первичной (ПЗ) заболеваемости Нижегородской области и РФ по совокупности выбранных классов заболеваний

Таблица 1

Общая заболеваемость по избранным классам заболеваний (на 1000 чел. населения)

Показатель	2016	2017	2018	2019
Общая заболеваемость по 5 классам болезней в НО	999,2	1023,3	1074,7	1116,2
Общая заболеваемость по 5 классам болезней в РФ	862,6	883,5	900,2	921,1
Разность в показателе (НО — РФ) в процентах	116	116	119	122

Таблица 2

Первичная заболеваемость по избранным классам заболеваний (на 1000 чел. населения)

Показатель	2016	2017	2018	2019
Первичная заболеваемость по 5 классам болезней в НО	569,9	569,7	598,2	601,4
Первичная заболеваемость по 5 классам болезней в РФ	433,9	440,8	448,5	448,2
Разность в показателе (НО — РФ) в процентах	131	129	133	134

Таблица 3

Определение территориальных нормативов и дополнительных затрат на МРТ-исследования с учетом региональных особенностей

Показатель	ФН	ТН без учета уровня заболеваемости	ТН с учетом уровня заболеваемости	Отличие абсол. гр.5–гр.4	Отличие отн. гр.5/гр.4
Объем МРТ на 1 застрахованного	0,01226	0,01226	0,01496	0,00270	1,22
Абсолютное количество МРТ*	39032	39032	47619	8587	1,22
Стоимость 1 исследования МРТ (руб.)	4254,2	4271,2**	4271,2**	–	1,004
Общие затраты на МРТ (руб.)	166 051 197,3	166 714 746,3	203 391 990,5	36 677 244,2	1,22

Примечания: * — исходя из количества застрахованных в Нижегородской области на 2021 г. — 3 183 711 чел.; ** — территориальный норматив стоимости единицы медицинской помощи рассчитан с учетом коэффициента дифференциации 1,004.

Таблица 4

Определение территориальных нормативов объемов УЗИ ССС и ЭДИ с учетом региональных особенностей

Показатель	ФН	ТН без учета уровня заболеваемости	ТН с учетом уровня заболеваемости	Отличие абсолютное, гр.5–гр.4	Отличие относительное, гр.5/гр.4
Норматив объема МРТ на 1 застрахованного	0,01226	0,01226	0,01496	0,00270	1,22
Абсолютное количество МРТ	39032	39032	47619	8587	1,22
Норматив стоимости 1 исследования МРТ (руб.)	4254,2	4271,2*	4271,2*	–	–
Затраты на МРТ (руб.)	166 051 197,3	166 714 746,3	203 391 990,5	366 77 244,2	1,22
Объем исследований на 1 застрахованного					
УЗИ ССС	0,11588	0,11588	0,10534	–	0,91
ЭДИ	0,04913	0,004913	0,04455	–	0,91
Абсолютное количество исследований					
УЗИ ССС	368928	368928	335385	–	–
ЭДИ	156416	156416	141829	–	–
Норматив стоимости 1 исследования					
УЗИ ССС	681,6	684,3	684,3	–	–
ЭДИ	937,1	940,8	940,8	–	–
Затраты на диагностические исследования, руб.					
УЗИ ССС	251 461 618,35	252 457 725,11	229 503 894,71	–	–
ЭДИ	146 577 172,55	147 155 910,72	133 432 496,9	–	–
Всего	398 038 790,90	399 613 635,84	362 936 391,64	36 677 244,2	0,91

* — территориальный норматив стоимости единицы медицинской помощи рассчитан с учетом коэффициента дифференциации 1,004.

0,72 и 0,28 — доли проведения МРТ при ранее установленных и впервые выявленных заболеваниях в общем количестве МРТ.

Таким образом, средний показатель превышения заболеваемости группы заболеваний, включающей новообразования, болезни нервной системы, болезни системы кровообращения, болезни органов дыхания, болезни костно-мышечной системы, по НО в среднем в 1,22 раза выше, чем в РФ. Доверительный интервал этого показателя для вероятности в 95,5% находится в диапазоне 1,19–1,25.

Был проведен расчет территориальных нормативов объема МРТ на 2021 г. с использованием СП, равного 1,22. Затем в несколько шагов определены ТН объема диагностических исследований при сохранении финансовых нормативов стоимости единицы помощи.

Шаг 1. Определение затрат на МРТ-исследования (табл. 3).

Таким образом, при увеличении ТН объема МРТ в 1,22 затраты на данный вид исследования возрастут на 36677 244,2 руб. Значит, на остальные исследования затраты должны быть уменьшены на данную сумму.

Выбираем сценарий, при котором изменения нормативов объемов коснутся только УЗИ ССС и ЭДИ.

Шаг 2. Определение затрат на УЗИ ССС и ЭДИ (табл. 4).

Рассчитываем общую сумму затрат на УЗИ ССС и ЭДИ в размере 362 936 391,64 руб. с учетом уменьшения на 36677 244,2 руб., или на 8,9%.

Шаг 3. Определение ТН объемов УЗИ ССС и ЭДИ (см. табл. 4).

С учетом долей финансовых затрат на УЗИ ССС и ЭДИ в общей сумме расходов (1,72:1) затраты при уменьшенной общей сумме расходов на данные виды исследований составят соответственно 229 503 894,71 и 133 432 496,9 руб.

Далее на основе норматива стоимости 1 исследования УЗИ ССС и ЭДИ рассчитываются их абсолютное количество и ТН объема на 1 застрахованного. Согласно сценарию, ТН объема УЗИ ССС составит 0,10534 исследования (ФН — 0,11588), ЭДИ — 0,04455 (ФН — 0,04913).

В соответствии с выбранным сценарием территориальный норматив объема МРТ был увеличен по сравнению с федеральным, а УЗИ ССС и ЭДИ — снижены, поскольку, по данным Территориального фонда ОМС Нижегородской области, объем последних двух исследований за 2020 г. был реализован соответственно на 10 и 18%.

Это связано с невыполнением в 2020 г. объема амбулаторно-поликлинической помощи по посещениям (выполнение 70%) и по обращениям (выполнение 55%). С учетом эпидемиологической ситуации по COVID-19 ожидается сохранение сложившейся тенденции и в 2021 г.

Примененный подход можно рассматривать в качестве инструмента при расчете вариантов ТН объемов диагностических исследований. Моделирование нужно проводить в установленных диапазонах увеличения (например, 1,19–1,25 для НО) с последующим снижением ТН объема других исследований, выбирая их в зависимости от региональных особенностей заболеваемости населения, выполнения ТПОМС за предыдущий период.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Территориальные нормативы объемов медицинской помощи, оказываемой населению в рамках Территориальной программы обязательного медицинского страхования, могут отличаться от федеральных нормативов как в силу региональных особенностей заболеваемости, так и в связи с форс-мажорными обстоятельствами, каковым стала эпидемия нового коронавируса.

Это требует разработки и оперативной коррекции территориальных нормативов объемов медицинской помощи.

Созданная методика расчетов территориальных нормативов объемов диагностических исследований для включения в программу государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи была основана на положениях директивных документов Минздрава России. Данная методика позволила рассчитать территориальные нормативы объема МРТ, отличающиеся от федеральных нормативов.

Методика применима для расчетов территориальных нормативов и других исследований ТПОМС. Варианты территориальных нормативов объемов диагностических исследований могут быть рассчитаны и гармонизированы в установленных доверительных диапазонах, наиболее соответствующих потребности населения региона в различных видах медицинской помощи без снижения ее качества и доступности.

Финансирование исследования. Исследование источников финансирования не имело.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пирогов М.В. Как учесть региональные особенности при реализации Программы государственных гарантий и «Дорожной карты»? *Здравоохранение* 2015; 2: 24–33. Pirogov M.V. How to take into account regional peculiarities in the implementation of the Program of state guarantees and the "Road Map"? *Zdravoohranenie* 2015; 2: 24–33.
2. Богачевская С.А., Пчелина И.В., Ступаков И.Н., Семенов В.Ю., Бондарь В.Ю. Экономические аспекты реструктуризации оказания медицинской помощи при болезнях системы кровообращения. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*.

«Сердечно-сосудистые заболевания» 2017; 18(56): 232. Bogachevskaya S.A., Pchelina I.V., Stupakov I.N., Semenov V. Yu., Bondar V. Yu. Economic aspects of restructuring the provision of medical care in diseases of the circulatory system. *Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN "Serdechno-sosudistyie zabolevaniya"* 2017; 18(56): 232.

3. Кравченко Н.А., Розанов В.Б. Методологические подходы к формированию территориальных нормативов объема медицинской помощи. *Социальные аспекты здоровья населения* 2013; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodologicheskie-podhody-k-formirovaniyu-territorialnyh-normativov-obyoma-medsinskoj-pomoschi>. Kravchenko N.A., Rozanov V.B. Methodological approach towards development of territorial standards of health care capacity. *Socialnye aspekty zdorovya naseleniya* 2013; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodologicheskie-podhody-k-formirovaniyu-territorialnyh-normativov-obyoma-medsinskoj-pomoschi>.

4. Пирогов М.В. Современные методические подходы к формированию территориальной программы ОМС. *Бухучет в здравоохранении* 2018; 7: 27–37. Pirogov M.V. Modern methodological approaches to the formation of the territorial program of compulsory medical insurance. *Buhuchet v zdravooxranenii* 2018; 7: 27–37.

5. Постановление Правительства Нижегородской области от 27.12.2019 г. № 1020 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания населению Нижегородской области медицинской помощи на 2020 год и плановый период 2021 и 2022 годов». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/5200201912310022>. *Postanovlenie Pravitel'stva Nizhegorodskoy oblasti ot 27.12.2019 g. No. 1020 "O Programme gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya naseleniyu Nizhegorodskoy oblasti meditsinskoj pomoshchi na 2020 god i planovyy period 2021 i 2022 godov"* [Resolution of the Government of the Nizhny Novgorod Region of December 27, 2019 No. 1020 "On the Program of State guarantees of free provision of medical care to the population of the Nizhny Novgorod Region for 2020 and the planning period of 2021 and 2022"]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/5200201912310022>.

6. Постановление Правительства Нижегородской области от 23.12.2020 г. № 1086 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания населению Нижегородской области медицинской помощи на 2021 год и плановый период 2022 и 2023 годов». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/5200202012250001>. *Postanovlenie Pravitel'stva Nizhegorodskoy oblasti ot 23.12.2020 g. No. 1086 "O Programme gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya naseleniyu Nizhegorodskoy oblasti meditsinskoj pomoshchi na 2020 god i planovyy period 2021 i 2022 godov"* [Resolution of the Government of the Nizhny Novgorod Region of December 23, 2020 No. 1086 "On the Program of State guarantees of free provision of medical care to the population of the Nizhny Novgorod Region for 2021 and the planning period of 2022 and 2023"]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/5200202012250001>.

7. Приказ Минздрава России от 20.04.2018 № 182 «Об утверждении методических рекомендаций о применении нормативов и норм ресурсной обеспеченности населения в сфере здравоохранения». URL: <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-prikaz-n182-ot20042018-h4035054>. *Prikaz Minzdrava Ros-*

sii ot 20.04.2018 No. 182 "Ob utverzhdenii metodicheskikh rekomendatsiy o primenenii normativov i norm resursnoy obespechenosti naseleniya v sfere zdravookhraneniya" [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 20, 2018 No. 182 "On approval of methodological recommendations on the application of standards and norms of resource provision of the population in the field of healthcare"]. URL: <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-prikaz-n182-ot20042018-h4035054>.

8. Письмо Минздрава России от 31.12.2020 г. № И-7/И/2–20700 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400165345>. *Pis'mo Minzdrava Rossii ot 31.12.2020 g. No. I-7/I/2–20700 "O formirovanii i ekonomicheskom obosnovanii territorial'noy programmy gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoj pomoshchi na 2021 god i na planovyy period 2022 i 2023 godov"* [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation No. I-7/I/2–20700 of December 31, 2020 "On the formation and economic justification of the territorial program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2021 and for the planning period of 2022 and 2023"]. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400165345>.

9. Постановление Правительства РФ от 28.12.2020 г. № 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400065890>. *Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.12.2020 g. No. 2299 "O Programme gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoj pomoshchi na 2021 god i na planovyy period 2022 i 2023 godov"* [Decree of the Government of the Russian Federation of December 28, 2020 No. 2299 "On the Program of State guarantees of free provision of medical care to citizens for 2021 and for the planning period of 2022 and 2023"]. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400065890>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Н.Н. Карякин, д.м.н., доцент, ректор ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФДПО;

И.А. Переслегина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой социальной медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

С.И. Ермолова, директор Территориального фонда обязательного медицинского страхования Нижегородской области;

В.М. Леванов, д.м.н., доцент, профессор кафедры социальной медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Леванов Владимир Михайлович, e-mail: levanov51@mail.ru

случай из практики

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ КСАНТОМАТОЗА ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА У РЕБЕНКА 9 ЛЕТ

УДК 616.329/.33-003.826-053.2

14.01.19 — детская хирургия

Поступила 15.04.2021

О.С. Борискина¹, С.Г. Рукевич¹, И.Ю. Карпова², Л.А. Бакунова¹, М.А. Мягчева³, А.В. Пискалов⁴

¹ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода»;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

³ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород;

⁴ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск

Описан редкий случай диагностики ксантоматоза пищевода и желудка у ребенка 9 лет. В представленном клиническом случае патология явилась случайной находкой в младшем школьном возрасте, причин развития ксантоматоза, которые свойственны взрослым пациентам, не выявлено. Учитывая лабораторные данные и результаты инструментального обследования пациента, выделены возможные факторы риска заболевания: недоношенность с морфофункциональной незрелостью слизистой оболочки желудка, парентеральное питание жировыми эмульсиями, дисфункция билиарного тракта с холестазом, дуоденогастральный рефлюкс.

Ксантомы являются важным предиктором предраковых изменений слизистой оболочки желудка, поэтому данный пациент требует дальнейшего наблюдения и обследования в динамике.

Ключевые слова: ксантоматоз пищевода и желудка; дети; предраковые изменения слизистой.

A RARE CASE OF DIAGNOSIS OF ESOPHAGEAL AND GASTRIC XANTHOMATOSIS IN A 9-YEAR-OLD CHILD

O.S. Boriskina¹, S.G. Rukevich¹, I.Yu. Karpova², L.A. Bakunova¹, M.A. Myagcheva³, A.V. Pisklakov⁴

¹Children's City Clinical Hospital No. 1, Nizhny Novgorod;

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

³Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod;

⁴Omsk State Medical University, Omsk

A rare case of xanthomatosis of the esophageal and gastric xanthomatosis in a 9-year-old child is described. In the presented clinical case, the pathology was an incidental finding in primary school age, the causes for the development of xanthomatosis being characteristic for adult patients, have not been identified. Taking into account the laboratory data and the results of instrumental examination of the patient, possible risk factors for the disease were identified: prematurity with morphofunctional gastric mucosa immaturity, parenteral nutrition containing lipid emulsions, cholestatic disorders, duodenogastric reflux. Xanthoma is an important predictor of precancerous changes in the gastric mucosa, therefore, this patient requires further observation and examination over time.

Key words: esophageal and gastric xanthomatosis; children; precancerous change in the mucous membrane.

Ксантомы — это поражения слизистой оболочки желудка неясного генеза в виде одиночных или множественных желтовато-белых мелких узелков (бляшек), диаметром от 0,1 до 2,0 см. Выявляются с помощью эндоскопического обследования.

Впервые ксантома была описана J. Orth в 1887 г. Благодаря широкому использованию эндоскопии некогда редкая патология стала регистрироваться с возрастающей частотой [1].

Встречаемость желудочных ксантом весьма вариабельна и колеблется от 0,018 до 7% при инструментальных обследованиях, при аутопсиях достигает 58%. Отмечается низкая диагностика ксантом на Западе. В странах Азии эта патология распространена из-за высокой заболеваемости хроническим гастритом.

Ксантомы могут наблюдаться у людей любого возраста, преимущественно у мужчин (мужчина : женщина = 3,3 : 10) [1]. Выявление желудочной формы увеличивается с возрастом, пик приходится на 60 лет. Однако, по данным иностранной литературы, A. Collins et al. (1994) сообщили о ксантоме желудка у пациента двух лет. B. Halabi et al. (2010) описали случаи множественных ксантом у трехлетнего мальчика [2, 3].

Гистологически данные новообразования желудка характеризуются инфильтрацией собственной пластинки липидными макрофагами [4]. Последние появляются в поврежденной слизистой оболочке. Восстановление деструкции оставляет после себя «липидосодержащий мусор», который в итоге фагоцитируется гистиоцитами, образующими «пенистые клетки».

Ксантомные клетки — неотъемлемая часть большой «макрофагальной семьи» [5], однако они не способны к активному захвату и перевариванию бактерий, как моноциты крови, гистиоциты соединительной ткани. Они специализируются на утилизации веществ органической и неорганической природы. Примером таких клеток могут также служить кониофаги, сидерофаги. Ксантомные клетки («пенистые клетки») — это разновидность макрофагов со специализацией к утилизации липидов. При этом ими поглощаются в основном холестерин и триглицериды, а утилизация нейтральных жиров осуществляется липофагами.

Ксантома желудка не имеет специфической клинической картины. Обычно патологию диагностируют при гастроэнтерологическом обследовании по поводу атрофического гастрита, язвенной болезни желудка и дуоденогастрального рефлюкса [1]. Известно, что холестерин и нейтральный жир являются основными составляющими пенистых клеток, но четкой корреляции между степенью гиперлипидемии и наличием желудочного ксантоматоза в литературе не представлено [5].

Были описаны двое взрослых пациентов с выраженной ксантоматозной инфильтрацией желудка,

развившейся в сочетании с холестазом и гиперхолестеринемией [5]. В наблюдениях желудочный ксантоматоз исчезал с разрешением холестаза. Данный факт позволил сделать вывод, что транзитное повышение уровня липидов в сыворотке крови может индуцировать образование желудочных ксантом, исчезающих с разрешением выработки желчи либо ее оттока.

С помощью гистологического исследования возможно провести дифференциальную диагностику ксантом с рядом патологических состояний.

1. Гиперпластический полип. Это новообразование локализуется на слизистой оболочке, выступает в просвет полости и связано со стенкой органа ножкой или широким основанием. Гистологически гиперпластические полипы (гиперплазиогенные, регенераторные, воспалительные) — это утолщение слизистой оболочки за счет удлинения желудочных ямок и наличия высоких валиков, выстланных эпителием. В литературе сообщается о комбинированных поражениях с признаками желудочной ксантомы и гиперпластических полипов, размерами менее 3 мм, как правило, обнаруженных вблизи места восстановления слизистой оболочки [1]. Данные новообразования возникают как воспалительная реакция на очаговое повреждение слизистой. У детей частота находок их в верхних отделах пищеварительного тракта варьирует от 0,5 до 3%, с тенденцией к ежегодному увеличению [6].

2. Кишечная метаплазия. Это замещение желудочного эпителия кишечным (тонко- или толстокишечным). Происходит вследствие апоптоза клеток, чаще вызванного *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), и приводит к компенсаторному усилению пролиферативной активности в герминативных зонах слизистой оболочки. При гистологическом исследовании удавалось обнаружить метаплазированный эпителий, участвующий в процессах всасывания жиров [1]. Обращал на себя внимание факт активного участия макрофагов в данном процессе, когда абсорбированные липиды попадали в подслизистый слой по межклеточным пространствам и там поглощались липофагами, отличавшимися от ксантомных клеток. Таким образом, не всякий макрофаг, способный поглощать жиры, является «пенистой клеткой».

Эндоскопически кишечная метаплазия выглядит как множественные, белесоватые, приподнятые участки слизистой оболочки. Они имеют светлоголубые гребни и белое, матовое вещество (накопление белых липидных частиц в краевом эпителии) [6]. Кишечная метаплазия — один из вариантов предракового состояния желудка. В детском возрасте установить ее крайне сложно, так как отсутствует специфическая клиническая картина, а симптоматика соответствует типичному течению гастродуоденита. Существует ряд публикаций, в которых распространенность кишечной метаплазии у детей пред-

ставлена как 1,1–1,9 на 100 000 [7]. Изменения в слизистой у маленьких пациентов локализуются в области антрального отдела с переходом по малой кривизне на угол желудка. Вероятность выявления ассоциации *H. pylori* с кишечной метаплазией невелика. Отмечена связь между преобразованием одного типа тканей в другой с аберрантной поджелудочной железой. Данный процесс может быть обратимым при своевременном лечении и минимизирует дальнейшие необратимые изменения.

3. Гастрит тела Рассела. Это очень редкое заболевание, при котором пластинка слизистой оболочки желудка чрезмерно инфильтрирована плазматическими клетками, содержащими тела Рассела. Данные образования представляют собой эозинофильные внутрицитоплазматические включения, эндоскопически выглядят как беловатые приподнятые очаги и могут быть ошибочно приняты за ксантому [1, 6]. Сведений об обнаружении данного заболевания у детей в литературе нет.

4. Ксантогранулематозный гастрит. Имеет сходные с ксантомой желудка гистопатологические данные, но при нем быстро увеличиваются подслизистые узелки (ксантогранулемы). Наряду с пенстыми клетками в слизистой оболочке определяют гигантклеточные гранулемы. Патология может наблюдаться при туберкулезе, саркоидозе, болезни Крона [1].

5. Злокачественные заболевания желудка. Основными вариантами первичной онкопатологии у детей являются аденокарцинома (перстневидноклеточная и муцинозная), встречающаяся в 27,3–40,0% случаев, лимфома Беркита — в 5,0–45,5% наблюдений, воспалительная миофибробластическая опухоль, которую определяют у 27,3% пациентов [5, 8]. По данным ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, злокачественные новообразования желудка выявляют в 1,1% эзофагогастродуоденоскопий (ЭГДС). Сроки от первых жалоб до постановки диагноза варьируют от 1 до 20 мес (5,3±7,4). Причем эндоскопическая картина ксантом может быть схожей с вариантами перстневидноклеточной аденомы — одной из разновидностей слизистого рака с внутриклеточным слизееобразованием [1, 5]. Скапливающийся при этом в отдельных клетках секрет оттесняет ядро к периферии, придавая им характерную перстневидную форму. Это отличает гистологию данной опухоли от ксантом, в которых обычно присутствуют центрально расположенные ядерные клетки. Эндоскопически патология выглядит как бляшковидное образование в виде небольшого локуса, выступающего в просвет желудка. Средний возраст пациентов со злокачественными заболеваниями желудка составляет 53 года. У детей встречается редко (1 случай на 1 000 000), пик заболевания приходится на 15–19 лет. Прогноз в подростковом периоде крайне неблагоприятен: медиана выживаемости составляет 5–6 мес. Подобная ситуация связана не только с низкой онкологической настороженностью

педиатров, но и с ранним метастазированием, низкой эффективностью лучевой и химиотерапии, рецидивами после хирургического лечения. Окончательная верификация диагноза основывается на данных гастроскопии с прицельной биопсией.

В некоторых публикациях есть утверждения, что ксантоматоз желудка в 70% случаев является индикатором раннего рака желудка кишечного типа, а при развитом раке их комбинацию наблюдают в 2,5% исследований [1, 7, 9]. Новообразования чаще всего встречали у пациентов среднего и пожилого возраста на фоне атрофического гастрита с дуоденальным рефлюксом и кишечной метаплазией. Данный факт позволил выделить триаду, включающую в себя атрофический гастрит, ксантомы и дуоденогастральный рефлюкс. Известно, что эндоскопическая диагностика атрофических изменений слизистой оболочки (СО) желудка при применении фиброволоконных аппаратов сталкивается с определенными трудностями, так как признаки атрофии можно установить только при выраженных изменениях (истончение СО, наличие подслизистых сосудов, избыток желудочной слизи, уменьшение размеров складок) [5, 9]. При минимальных или умеренных атрофических изменениях СО желудка о данной патологии свидетельствуют очаговая бледность, истончение и пестрота СО. Определение этих изменений не всегда может быть объективным, зависит от квалификации и опыта работы врача-эндоскописта, от качества эндоскопической аппаратуры. В настоящее время атрофию слизистой желудка подтверждают гистологическим исследованием по системе OLGA (5 биоптатов из стандартных точек) с последующей оценкой по балльной системе.

У детей клиническая картина атрофического гастрита характеризуется отсутствием специфичности [6, 10, 11]. Проявления в виде гипо- и ахлогидрии присутствуют только у взрослых пациентов при выраженной атрофии СО желудка. У детей атрофический гастрит локализуется преимущественно в антральном отделе, тогда как у взрослых атрофия чаще поражает оба отдела желудка. Причем в детском возрасте частота фиброза (24,6% в СО тела желудка, 42,6% в СО антрального отдела) значительно превышает частоту атрофии (1,4% в СО тела желудка, 8,8% в СО антрального отдела). В литературе указано, что одним из факторов риска в развитии выраженного фиброза собственной пластинки СО желудка у детей с хроническим гастритом является полиморфизм гена Col1A1, отвечающего за синтез коллагена I типа [6, 10, 11].

Таким образом, ксантомы — важный диагностический маркер или сателлит предраковых изменений СО желудка (атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии). Из-за возможной связи с другими потенциально серьезными заболеваниями биопсия при наличии ксантом должна выполняться из очага поражения.

Также имеются указания на ряд наследственных гиперлипидемий, патогномичным признаком которых являются бугорчатые ксантомы на коже в области локтевых и коленных суставов. Патология манифестирует в раннем детстве в виде приступообразных болей в животе, обусловленных панкреатитом, микротромбозами в различных органах. Гиперлипидемия различной степени выраженности приводит к жировому гепатозу печени и поджелудочной железы, изменениям сосудов сетчатки глаза, раннему атеросклерозу [6].

В качестве примера приводим клинический случай.

Пациент М., 9 лет, обратился к гастроэнтерологу с жалобами на «голодные» боли в животе, преимущественно по утрам и в дневные часы.

Из анамнеза жизни: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза и угрозы прерывания в 1-м, 3-м триместрах, анемии. Роды самостоятельные на 32-й неделе беременности. Масса тела при рождении 1800 г. До 2-месячного возраста мальчика выхаживали в условиях отделения патологии новорожденных и ОРИТ детской городской клинической больницы г. Саратова. С рождения ребенок находился на вскармливании адаптированной молочной смесью, прикормы введены с 4 мес. До 1 года получал козье молоко. Из перенесенных заболеваний в неонатальном периоде отмечали пневмонию и с 7 лет инфекционные заболевания (ветряная оспа, кишечные инфекции, ОРВИ). Прививки делали по индивидуальному графику. Были отмечены аллергическая сыпь на сладкое и ринит на шерсть кошек.

У матери выявлен хронический гастрит, и желчнокаменная болезнь у бабушки.

Анамнез заболевания: в течение последнего года после смены места жительства мальчик стал

предъявлять жалобы на боли в животе. Гастроэнтерологом поликлиники назначена ФГДС, на которой диагностировали две ксантомы антрального отдела желудка, геморрагические эрозии свода желудка, дуоденогастральный рефлюкс. Экспресс-тест на *H. pylori* был положительный. По данным биопсии диагноз ксантомы также подтвердили.

По итогам обследования ребенку назначили лечение (диета, эрадикация *H. pylori* по схеме, включающей эзомепразол + метронидазол + висмута трикалия дицитрат, спазмолитики, урсодезокси-холевая кислота), по результатам которого отмечено клиническое улучшение.

При осмотре в стационаре через 5 мес состояние ближе к удовлетворительному. Масса тела 3500 г, рост 145 см (индекс массы тела 15,69 кг/м²). Кожа и видимые слизистые чистые. Язык обложен белесоватым налетом. Дыхательная и сердечно-сосудистая системы без видимой патологии. ЧД 20/мин, ЧСС 72/мин. Живот симметричный, мягкий, незначительно болезненный в эпигастриальной области. Печень и селезенка не пальпируются.

Показатели общего анализа крови и мочи в пределах возрастной нормы. Отмечали повышение щелочной фосфатазы до 600 ЕД/л (норма 335–369 ЕД/л). Результаты липидного профиля патологических изменений не выявили, иммуноферментный анализ крови (ИФА) на *H. pylori* был отрицательным. На УЗИ органов брюшной полости констатирован фиксированный перегиб нижней трети желчного пузыря. При выполнении ЭГДС с внутривенной седацией диагностировали ксантому пищевода, множественные геморрагические эрозии свода и пять ксантом антрального отдела желудка размерами от 0,1 до 0,7 мм, явления дуоденита (рис. 1–4). Экспресс-тест на *H. pylori* — отрицательный.



Рис. 1. Ксантомы желудка. Антральный отдел желудка с бляшками бело-желтого цвета, овальной формы, размерами от 0,1 до 0,7 мм. Слизистая антрального отдела гиперемирована, с выраженным микрорельефом (видеогастродуоденоскоп PENTAX EG2790K, диаметр вводимой трубки 9,2 мм, видеопроцессор PENTAX DEFINA EPK 3000, 2018 г.)



Рис. 2. Ксантома пищевода. Слизистая верхней трети пищевода розовая, с нормальным сосудистым рисунком. Определяется единичная бляшка бело-желтого цвета, овальной формы, до 0,3 см (видеогастродуоденоскоп PENTAX EG 2790K, диаметр вводимой трубки 9,2 мм, видеопроцессор PENTAX DEFINA EPK 3000, 2018 г.)

При гистологическом исследовании обнаружено следующее. В антральном отделе (большая и малая кривизна), в зоне угла желудка в собственной пластинке слизистой оболочки — скопления ксантомных клеток с обильной пенистой цитоплазмой на фоне незначительного отека, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла с дискретно расположенными лимфоцитами. Также определяется очаговый густой лимфоплазмоцитарный инфильтрат, он раздвигает железы желудка и распространяется до покровного эпителия. Количество желез в собственной пластинке слизистой оболочки соответствует норме. Поверхностный эпителий сохранен, без воспалительной инфильтрации. Признаки метаплазии, *H. pylori* не выявлены.

Заключение: реактивная гастропатия (стадия атрофии — 0, степень активности — 0, степень обсемененности *H. pylori* — 0).

В собственной пластинке СО тела желудка (большая и малая кривизна) незначительный отек, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, с дискретно расположенными лимфоцитами. Количество желез в собственной пластинке слизистой оболочки нормальное; метаплазия, *H. pylori* не выявлены.

Заключение: реактивная гастропатия (стадия атрофии — 0, степень активности — 0, степень обсемененности *H. pylori* — 0).

Общее заключение: хронический неатрофический, умеренно выраженный гастрит вне обострения с наличием очагов ксантоматоза, реактивный пангастрит, стадия 0, по системе OLGA степень 0 (рис. 5).

Доплерэхо-КГ выявила признаки открытого овального окна 3,0 мм с умеренным лево-правым сбросом, диагональную трабекулу в полости левого желудочка, отсутствие патологии коронарных сосудов.

На УЗИ экстракраниальных отделов сосудов шеи, позвоночных артерий атеросклеротические изменения не обнаружены.

ЭКГ сердца позволила определить вертикальную ЭОС, неполную блокаду правой ножки пучка Гиса, ЧСС 70/мин.

Обследование глазного дна патологии не выявило.

По результатам исследований ребенку назначили диету, медикаментозное лечение (эзомепразол, висмута трикалия дицитрат), спазмолитики (но-шпа).

Диагноз при выписке: хронический гастродуоденит (эрозивный гастрит, бульбит, дуоденит), *H. pylori* (–), период обострения. Ксантома пищевода. Множественные ксантомы желудка. Дисфункция билиарного тракта на фоне фиксированного перегиба нижней трети желчного пузыря с явлениями холестаза. Малые аномалии развития сердца (открытое овальное окно, диагональная трабекула в полости левого желудочка).



Рис. 3. Дуоденит. Слизистая нисходящего отдела 12-перстной кишки умеренно гиперемирована, с единичными гранулами (лимфоэктазами). Складки циркулярные, обычного размера (видеогастродуоденоскоп PENTAX EG 2790K, диаметр вводимой трубки 9,2 мм, видеопроцессор PENTAX DEFINA EPK 3000, 2018 г.)



Рис. 4. Узелковый бульбит. Слизистая луковицы 12-перстной кишки с множественными лимфоидными узелками до 0,1–0,2 см, выраженным микрорельефом (видеогастродуоденоскоп PENTAX EG 2790K, диаметр вводимой трубки 9,2 мм, видеопроцессор PENTAX DEFINA EPK 3000, 2018 г.)

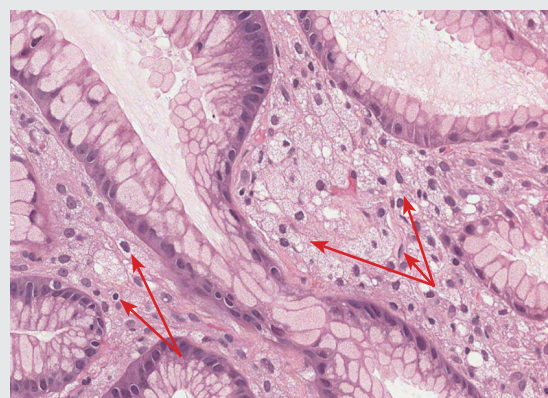


Рис. 5. Ксантомы желудка. В собственной пластинке СО — скопление ксантомных клеток с обильной пенистой цитоплазмой (указаны стрелками). Окраска гематоксилином-эозином, увеличение $\times 400$

Согласно результатам лабораторных исследований и инструментального обследования пациента М., 9 лет, этиология ксантом остается неясной, в качестве предикторов заболевания можно выделить дисфункцию билиарного тракта с холестаазом, недоношенность, провоцирующую морфофункциональную незрелость слизистой оболочки желудка, дуоденогастральный рефлюкс. Патология явилась случайной находкой в младшем школьном возрасте, поэтому давность образования патологических элементов неизвестна.

Недостаточные литературные данные по развитию предраковых состояний желудка у детей и анализ данного клинического случая заставляют настоятельно относиться к любым нетипичным изменениям слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в детском возрасте. Представленный пациент требует дальнейшего наблюдения и обследования в динамике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sebahat B., Ayse K., Zeliha A., Ferda S., Bora A. Gastric xanthoma: a review of the literature. *SEMJ* 2015; 16(7): e29569, <https://doi.org/10.17795/semj29569>.
2. Collins M.H., Olazagasti J.C., Fitzgerald J. Gastric xanthomas in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19(4): 444–447, <https://doi.org/10.1097/00005176-199411000-00014>.
3. Halabi I., Yaseen M., Vesoulis Z. Multiple gastric xanthomas in a 3-year-old patient. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010; 6(3): 181–183.
4. Степанов Ю.М., Симонова Е.В. Повышение информативности эндоскопической диагностики предраковых изменений и рака желудка у больных с атрофическим гастритом. *Гастроэнтерология* 2013, 4: 23–32. Stepanov Yu.M., Simonova Ye.V. Increase of informativeness of endoscopic diagnosis for precancerous changes and gastric cancer in patients with atrophic gastritis. *Gastroenterologia* 2013, 4: 23–32.
5. Кузин М.Н., Добронетц В.В., Шкалова Л.В., Радовский В.В. Доброкачественные опухоли желудка. Часть 1. СПб; 2020; с. 110. Kuzin M.N., Dobronets V.V., Shkalova L.V., Radovskiy V.V. *Dobrokachestvennyye opukholi zheludka. Chast' 1* [Benign gastric tumors. Part 1]. Saint-Petersburg; 2020; p. 110.
6. Сарычева Е., Денисов М., Гильд Е., Якушин А. Трудности диагностики рака желудка у детей. *Врач* 2018; 29(2): 45–48, <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-02-11>. Sarycheva E., Denisov M., Gil'd E., Yakushin A. Difficulties in the diagnosis of gastric cancer in children. *Vrach* 2018; 29(2): 45–48, <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-02-11>.
7. Неред С.Н., Клименков А.А., Перевощиков А.Г. Клинико-

морфологические особенности перстневидноклеточного рака желудка. *Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН* 2004; 15(3): 37–42. Nered S.N., Klimenkov A.A., Perevostchikov A.G. Clinicomorphological features of signet-ring cell carcinoma of the stomach. *Vestnik Rossijskogo onkologicheskogo nauchnogo centra imeni N.N. Blohina RAMN* 2004; 15(3): 37–42.

8. Attard T.M., Yardley J.H., Cuffari C. Gastric polyps in pediatrics: an 18-year hospital-based analysis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(2): 298–301, <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05461.x>.

9. Смирнов В.В., Накула А.А. Синдром гиперлипидемии у детей и подростков: патогенез, клиника, лечение. Лечащий врач; 2016. URL: <https://www.lvrach.ru/2016/06/15436488>. Smirnov V.V., Nakula A.A. *Sindrom giperlipidemii u detey i podrostkov: patogenez, klinika, lechenie* [Hyperlipidemia syndrome in children and adolescents: pathogenesis, clinical picture, treatment]. Lechashchiy vrach; 2016. URL: <https://www.lvrach.ru/2016/06/15436488>.

10. Marakhovsky K., Kletski S., Devaitovskaya M. Some features of intestinal metaplasia in children. *Gastroenterol Pancreatol Liver Disord* 2018; 7(1): 1–7.

11. Сидоркин А.О. Многофакторный анализ оценки наличия и степени выраженности атрофического гастрита. *Медицинский академический журнал* 2010; 2: 64–68. Sidorkin A.O. Multivariate analysis for assessing the presence and severity of atrophic gastritis. *Meditinskij akademicheskij zhurnal* 2010; 2: 64–68.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

О.С. Борискина, врач-эндоскопист ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода»;

С.Г. Рукевич, к.м.н., заведующая кабинетом эндоскопии ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода»;

И.Ю. Карпова, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Л.А. Бакунова, заведующая педиатрическим отделением № 4 ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода»;

М.А. Мягчева, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода»;

А.В. Писклаков, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, репродуктивной медицины детского возраста ФГБОУ ВО «ОмГМУ МЗ РФ».

Для контактов: Карпова Ирина Юрьевна, email: ikarpova73@mail.ru

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

УДК 616.611:616.14-005.6

14.01.04 — внутренние болезни; 14.01.05 — кардиология

Поступила 30.04.2021

**Е.Н. Соловьянова¹, В.П. Носов¹, Л.Ю. Королева¹, С.А. Волкова¹, Е.Н. Князева¹,
И.А. Пасхина², А.В. Безделев¹**

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

²ГБУЗ НО Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород

Представлен клинический случай мембранозной нефропатии, наиболее частой причины нефротического синдрома (НС) у взрослых. Взаимодействие ряда приобретенных факторов, приводящих к гиперкоагуляционным нарушениям при НС, а также наследственных факторов тромбофилии является причиной тромботических и тромбоземболических осложнений, особенно венозных. Профилактика и лечение данного вида патологии — чрезвычайно актуальные проблемы для клиницистов.

Ключевые слова: мембранозная нефропатия; нефротический синдром; венозные тромботические осложнения.

VENOUS THROMBOTIC COMPLICATIONS OF MEMBRANOUS NEPHROPATHY WITH NEPHROTIC SYNDROME

E.N. Solovyanova¹, V.P. Nosov¹, L.Yu. Koroleva¹, S.A. Volkova¹, E.N. Knyazeva¹, I.A. Paskhina², A.V. Bezdelev¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

²Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod

A clinical case of membranous nephropathy the most common cause of nephrotic syndrome (NS) in adults is presented. The interaction of a number of acquired factors hypercoagulable disorders in NS, as well as hereditary factors of thrombophilia is the cause of thrombotic and thromboembolic complications especially venous complications. This type of pathology prevention and therapy are extremely urgent problems for clinicians.

Key words: membranous nephropathy; nephrotic syndrome; venous thrombotic complications.

Мембранозная нефропатия (МН) представляет собой иммунологически опосредованное гломерулярное повреждение, характеризующееся диффузным утолщением и изменением структуры гломерулярной базальной мембраны вследствие субэпителиальной и интрамембранозной депозиции иммунных комплексов и отложениями матриксного материала, продуцируемого пораженными подоцитами [1, 2].

МН становится наиболее частой причиной нефротического синдрома (НС) у взрослых. НС определяется как симптомокомплекс, объединяющий выраженную протеинурию (>3,5 г / 24 ч) и/или экскрецию альбумина с мочой (>2,2 г / 24 ч) в сочетании с гипоальбуминемией (<30 г/л), периферическими отеками и гипердислипидемией [2].

Гиперкоагуляционные нарушения при НС след-

ствие дисбаланса между прокоагулянтными антикоагулянтными механизмами, потери с мочой естественных антикоагулянтов, гипоальбуминемии, повышения агрегационной способности тромбоцитов в сочетании с наследственными и приобретенными факторами тромбофилии являются причинами возникновения многообразных тромботических и тромбоземболических осложнений. Наиболее часто в клинической практике среди тромботических осложнений НС встречаются тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз почечных вен и/или нижней полой вены и тромбоземболия легочной артерии, развитие которых ассоциируется с высоким риском неблагоприятного исхода и требует проведения антикоагулянтной терапии [1–6].

Малосимптомное течение венозных тромботиче-

ских осложнений (ВТО), которое встречается, по данным исследователей, у 12–30% больных с нефротическим синдромом, создает немалые трудности в диагностике и лечении [1, 5]. Наиболее высок риск развития ВТО в первые месяцы существования нефротического синдрома — это требует от клинициста не только быстрой постановки диагноза, но и оценки совокупности индивидуальных факторов риска как тромботических осложнений, так и кровотечения, для назначения профилактической антитромботической терапии низкомолекулярными гепаринами и варфарином [1, 4–6].

Учитывая изложенное, при наличии НС необходимы настороженность врачей в отношении тромботических осложнений и знание подходов к их профилактике и лечению [1, 2, 4, 6, 7].

Пациентка М., 24 года.

Из анамнеза жизни: наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез без особенностей. Вредные привычки: курила ранее более 5 лет, не курит несколько последних месяцев. Алкоголь не употребляет. Эпидемиологический анамнез — туберкулез, вирусные гепатиты отрицает. Гинекологический анамнез — месячные регулярные, безболезненные, беременностей не было, прием оральных контрацептивов отрицает. Перенесенные заболевания — ОРВИ, хронический синусит. Работает в музыкальной студии, вне связи с профессиональными вредностями.

Анамнез заболевания: считает себя больной с 19.03.2020, когда впервые появились отеки ног, боли в левой половине грудной клетки, связанные с актом дыхания, одышка, повышение температуры тела до 38°C. Госпитализирована в терапевтический стационар г. Нижнего Новгорода, где был установлен диагноз внебольничной пневмонии нижней доли левого легкого, осложненной левосторонним плевритом. При дообследовании обратили на себя внимание наличие анемии (Hb 105 г/л), выраженное повышение СОЭ до 77 мм/ч, массивная протеинурия до 7,4 г/сут, сопровождавшаяся гипопротеинемией до 43 г/л и гипоальбуминемией до 21 г/л, гиперхолестеринемией до 19 ммоль/л. Сывороточный креатинин повышался до уровня 122 мкмоль/л. УЗИ почек выявило синдром увеличенных гипэхогенных почек. Диагностирован нефротический синдром, в связи с чем было проведено лабораторное исключение системных заболеваний соединительной ткани (системной красной волчанки, системного АНЦА-ассоциированного васкулита). Пациентка была консультирована ревматологом и нефрологом, к проводившейся антибактериальной терапии подключили пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 750 мг № 3, в последующем перевели пациентку на пе-

роральный прием преднизолона 50 мг/сут. Дополнительно она получала гепарин, торасемид, аторвастатин.

По данным контрольной МСКТ легких документирована отчетливая положительная динамика в виде ликвидации инфильтративных изменений в легких со значительным уменьшением выпота в левой плевральной полости. Однако в связи с сохранением клинико-лабораторной картины нефротического синдрома (по-прежнему отеки голеней и стоп, протеинурия — 4,2 г/сут, общий белок крови 43 г/л, общий холестерин крови 13,9 ммоль/л). 13.04.2020 пациентка госпитализирована в специализированный нефрологический стационар с предварительным диагнозом гломерулонефрита, вариант которого требовал уточнения. Запланированную нефробиопсию провести на тот момент не удалось в связи с выявлением сопутствующей выраженной инфекции мочевыводящих путей (выделение Enterococcus faecalis в моче в значимом титре). Повторно проведен курс антибактериальной терапии на фоне продолжающегося перорального приема метилпреднизолона в суточной дозе 36 мг/сут, эналаприла, гепаринотерапии и заместительной коррекции альбумином. Клинически наблюдалось уменьшение отеочного синдрома, однако лабораторные проявления нефротического синдрома сохранялись (суточная протеинурия до 6,75 г, гипопротеинемия до 43 г/л, гипоальбуминемия до 17 г/л, гиперхолестеринемия до 13,9 ммоль/л). Уровень сывороточного креатинина сохранялся в рамках референсных значений (53,6–69,0 мкмоль/л).

Повторно исключили системные заболевания соединительной ткани и злокачественных новообразований. Данных за онкопатологию не получено, при повторном исследовании маркеры аутоиммунных системных заболеваний сохранялись в пределах референсных значений (антитела к двухспиральной ДНК — 33,4 Е/мл, АНА — 0,20, антитела к SS-A/Ro — 0,1 Е/мл, антитела к кардиолипину (IgG) — 1,2 ЕД/мл, антитела к β 2-гликопротеину — 5 ЕД/мл, волчаночный антикоагулянт и АНЦА не выявлены). Гомоцистеин крови был в пределах нормы (6,4 мкмоль/л), отрицательным также был маркер идиопатической мембранозной нефропатии: отсутствовали антитела к подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R).

07.05.2020 в ходе УЗИ почек обращало на себя внимание расширение чашечно-лоханочной системы левой почки, а МСКТ почек 11.05.2020 показало наличие тромба в левой почечной вене с распространением в просвет нижней полой вены, несмотря на проводимую в отделении гепаринотерапию. Консультирована сосудистым хирургом, переведена в хирургический стационар, где 13.05.2020 была проведена имплантация съёмного кава-фильтра. На следующий день в связи с жалобами на одышку

выполнена МСКТ органов грудной клетки с контрастированием. Выявлена тромбоэмболия сегментарных ветвей легочной артерии с обеих сторон. Начата терапия варфарином 6,25 мг в сутки под контролем международного нормализованного отношения (МНО). Продолжала получать метипред 36 мг в сутки.

В июне 2020 г. консультирована дистанционно в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Скорректирована иммуносупрессивная терапия (к терапии глюкокортикостероидами подключен циклоспорин А (сандиммун) в дозе 150 мг в сутки). В последующем, в связи с сохранением картины нефротического синдрома, доза циклоспорина А была увеличена до 200 мг в сутки. Это привело к снижению уровня протеинурии до 1,32–2,14 г/сут, повышению альбумина и общего белка крови до 23,7 и 52,8 г/л соответственно. По данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) почечных сосудов от 16.07.2020 признаков тромбоза почечной вены не выявлено. Повторная МСКТ органов грудной клетки с контрастированием (10.07.2020) показала только локальные субплевральные очаги фиброза в S₈ и S₁₀ слева.

Однако попытка дальнейшего снижения дозы метилпреднизолона с 32 мг/сут привела к нарастанию протеинурии до 3,5 г/сут, снижению сывороточного альбумина до 22 г/л, в связи с чем 07.09.2020 пациентка была госпитализирована в нефрологическое отделение Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, где и удалось провести нефробиопсию.

Выполнена световая микроскопия биоптата почки с окрасками гематоксилином-эозином, ШИК-реакцией и трихромом по Массону. В препарате обнаружено 12 клубочков без картины склероза, увеличенных в размерах. Стенки капиллярных петель не утолщены, немного ригидны, одноконтурные. Небольшой диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие менее 10% площади паренхимы. Интерстициальная инфильтрация практически отсутствует. Артерии и артериолы без особенностей. Иммунофлюоресценция биоптата почки выявила иммунные депозиты IgG/каппа/лямбда в периферии капиллярных петель (+++), С3 (следы). По данным гистологического исследования верифицирована мембранозная нефропатия I ст. В связи с тем, повторное исследование снова не выявило антител к PLA2R, являющихся маркером идиопатической мембранозной нефропатии, было проведено исключение моноклональной гаммапатии.

На фоне комбинированной пероральной терапии циклоспорином А (225–250 мг/сут) и метилпреднизолоном (со снижением дозы с 32 мг/сут) суще-

ственно уменьшилась суточная протеинурия (до 0,81 г), уровень сывороточных альбумина и общего белка поднялся до 31,0 и 56,7 г/л соответственно. Сывороточный креатинин сохранялся в рамках референсных значений (79,5 мкмоль/л). По данным УЗДГ сосудов почек патологии не выявлено. Коагулограмма без значимых отклонений. Обследована на генетическую природу тромбофилии. Установлено наличие мультигенной тромбофилии (полиморфизмы в генах интегрин A2 (C/T), ингибитора активатора плазминогена-1 (Leu/Leu), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR: C/C), метионин-синтазы (MTR: Asp/Gly), метионин-синтазы-редуктазы (MTRR: Met/Met)).

Таким образом, в результате обследования пациентке был верифицирован следующий диагноз: «Хронический гломерулонефрит, нефротическая форма, морфологически — мембранозная нефропатия (биопсия почки от 11.09.2020), AT PLA2R — отриц., с сохранной азотовыделительной функцией почек, ХБП С1А4 (СКФ по CKD-EPI 91 мл/мин/1,73 м²). Тромбоз почечной вены от 11.05.2020 с распространением в просвет нижней полой вены. Имплантация кава-фильтра в нижнюю полую вену от 13.05.2020. ТЭЛА сегментарных ветвей с обеих сторон от 14.05.2020. Посттромбофлебитический синдром. Анемия хронических заболеваний легкой степени тяжести. Мультигенная тромбофилия (полиморфизмы в генах интегрин A2 (C/T), ингибитора активатора плазминогена-1 (Leu/Leu), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR: C/C), метионин-синтазы (MTR: Asp/Gly), метионин-синтазы-редуктазы (MTRR: Met/Met))».

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения в поликлинике по месту жительства с пероральным приемом метилпреднизолона 6 мг в сутки, циклоспорина А 125 мг 2 раза в сутки под контролем его концентрации, варфарина 2,5 мг вечером в течение 3 мес под контролем МНО (2,0–3,0) каждые 10 дней, фолиевой кислоты 1 мг 2 раза в сутки, эналаприла 2,5 мг на ночь, пантопразола 20 мг и аторвастатина 20 мг в сутки.

19.11.2020 было произведено удаление кава-фильтра из нижней полой вены. Пациентка продолжила прием варфарина 2,5 мг в сутки. В декабре 2020 г. полностью отменила метилпреднизолон, продолжив принимать циклоспорин А 200–225 мг в сутки (под контролем концентрации в крови).

В феврале и апреле 2021 г. обследована амбулаторно. Состояние удовлетворительное, отеков нет. Суточная протеинурия колеблется в пределах 0,14–0,65 г, нормализовались общий белок и альбумин сыворотки крови (66 и 36 г/л соответственно), общий холестерин — 6 ммоль/л. Креатинин сыворотки крови сохраняется в рамках референсных значений (63 мкмоль/л). Д-димеры в норме

(87 нг/мл), МСКТ легких, УЗИ сосудов почек — без патологии. Прием циклоспорина А и варфарина завершен.

Данный клинический случай демонстрирует особенности течения мембранозной нефропатии, являющейся наиболее частой причиной нефротического синдрома у взрослых, с развитием тромботических осложнений у пациентки 24 лет.

Развитие гиперкоагуляционного состояния при нефротическом синдроме обусловлено комплексным взаимодействием ряда факторов, среди которых наследственные и приобретенные факторы риска, дисбаланс между анти- и прокоагулянтными механизмами, выраженность гипоальбуминемии и снижение фибринолитической активности.

Диагностика, профилактика и лечение тромботических осложнений при нефротическом синдроме чрезвычайно актуальны в клинической практике и представляют собой сложную проблему для врачей разных специальностей.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Боброва Л.А., Козловская Н.Л. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. *Терапевтический архив* 2020; 92(6): 105–116, <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.06.000667>. Bobrova L.A., Kozlovskaya N.L. Thromboembolic complications of nephrotic syndrome. *Terapevticheskii arkhiv* 2020; 92(6): 105–116, <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.06.000667>.
2. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016; 816 с. *Nefrologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Nephrology. Clinical guidelines]. Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2016; 816 p.
3. Чеботарева Н.В., Бернс А.С., Лебедева М.В., Моисеев С.В. Клиническое значение нарушений плазменного звена гемостаза и методы их коррекции у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом. *Гематология и трансфузиология* 2020; 65(4): 473–482, <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-473-482>. Chebotareva N.V., Burns A.S., Lebedeva M.V., Moiseev S.V. Clinical impact of plasma haemostasis disorders and their correction in chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome. *Gematologia i transfuziologiya* 2020; 65(4): 473–482, <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-473-482>.

4. Radhakrishnan J. Hypercoagulability in nephrotic syndrome. URL: <https://www.uptodate.com/contents/hypercoagulability-in-nephrotic-syndrome>.

5. Zhang L.J., Zhang Z., Li S.J., Meinel F.G., Nance J.W. Jr., Zhou C.S., Zhao Y.E., Schoepf U.J., Lu G.M. Pulmonary embolism and renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome: prospective evaluation of prevalence and risk factors with CT. *Radiology* 2014; 273(3): 897–906, <https://doi.org/10.1148/radiol.14140121>.

6. Beck L., Bomback A.S., Choi M.J., Holzman L.B., Langford C., Mariani L.H., Somers M.J., Trachtman H., Waldman M. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(3): 403–441, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.06.002>.

7. Jullien P., Seitz Polski B., Maillard N., Thibaudin D., Laurent B., Ollier E., Alamartine E., Lambeau G., Mariat C. Anti-phospholipase A2 receptor antibody levels at diagnosis predicts spontaneous remission of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Kidney J* 2017; 10(2): 209–214, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfw121>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е.Н. Соловьянова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; главный внештатный нефролог Минздрава России;

В.П. Носов, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Л.Ю. Королева, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

С.А. Волкова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Е.Н. Князева, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

И.А. Пасхина, заведующая пульмонологическим отделением ГБУЗ НО Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко;

А.В. Безделев, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Соловьянова Елена Николаевна,
e-mail: elenas-nn@mail.ru

В ПОМОЩЬ ИССЛЕДОВАТЕЛЮ

НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ В НАУЧНОМ ОТЧЕТЕ

УДК 616-036.22:577

14.02.02 — эпидемиология; 03.01.02 — биофизика

Поступила 17.05.2021

А.П. Баврина, Н.В. Саперкин

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Рассмотрены основные требования к представлению и описанию наблюдательных исследований в научном отчете, в частности статье в рецензируемом журнале. Акцент сделан на необходимости структурировать информацию, обеспечить ясное и логичное изложение материала, прозрачность методологии и результатов, а также на обсуждении ограничений исследования, его сильных и слабых сторон. Особое внимание уделено построению раздела статьи с описанием материалов и методов. Отражена необходимость определения особенностей дизайна конкретного исследования, описания следующих моментов: условий проведения, характеристик участников, всех рассматриваемых переменных, способов оценки или измерения данных, систематических ошибок (в частности, смещение, связанное с отбором; ошибки классификации, конфаундинг и пр.). Рассмотрена важность дизайна статистического анализа данных и подходы к проведению статистической и логической обработки данных. Кроме того, представлены основные правила аналитической статистики качественных данных.

Ключевые слова: наблюдательное исследование; аналитическое исследование; случай-контроль; когортное исследование; систематическая ошибка; опубликование; критерий согласия χ^2 Пирсона; точный критерий Фишера.

OBSERVATIONAL EPIDEMIOLOGICAL STUDIES AND FEATURES OF THE PRESENTATION OF FINDINGS IN A SCIENTIFIC REPORT

A.P. Bavrina, N.V. Saperkin

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The main criteria for the presentation and description of observational studies in a scientific report, in particular, an article in a peer-reviewed journal are considered. The importance of article structure is underlined, to ensure a clear and logical presentation of the material, transparency of methodology and results, as well as a discussion of the limitations of the study, its strong and weak points. Particular attention is paid to the design of a section of the article describing materials and methods. It reflects the need to determine the design features of a particular study, to describe the following points: conditions of conducting, characteristics of participants, all variables under consideration, methods of assessing or measuring data, systematic errors (in particular, bias associated with selection; classification errors, confounding, etc.). The importance of the design of statistical data analysis and approaches to statistical and logical data processing are considered. In addition, the basic rules of analytical statistics for qualitative data are presented.

Key words: observational research; analytical studies; case-control; cohort studies; bias; reporting; STROBE, Pearson χ^2 goodness-of-fit test; Fisher's exact test.

Настоящая статья продолжает серию публикаций по применению медико-биологической статистики в научных исследованиях [1–3]. Цель данной серии статей — познакомить читателей с основными принципами и правилами представления медико-биологических данных в научных исследованиях, в том числе в статьях, публикуемых в рецензируемых журналах. Кроме того, авторы стараются сформировать целостное представление о методах статистической обработки результатов медико-биологических исследований, а также предупредить возникновение ошибок при статистической обработке данных.

ВВЕДЕНИЕ

Наблюдательные, или аналитические, исследования широко применяются в медицинской науке и клинической практике. Спектр возможных проблем, изучаемых с помощью такой организации исследования, достаточно велик: этиологические, диагностические, прогностические вопросы, а также изучение эффективности и безопасности медицинских вмешательств. В зависимости от цели исследования могут быть использованы такие дизайны, как «случай-контроль», поперечный срез, когортное и др. Методологическое качество, воспроизводимость, обобщаемость полученных результатов — важнейшие характеристики любого наблюдательного эпидемиологического исследования.

Научно-исследовательская работа, как известно, носит последовательный характер, что можно представить следующим образом: планирование исследования (постановка исследовательского вопроса и цели, разработка теоретического дизайна) — проведение работы и исследований — анализ и осмысление результатов — корректное описание в отчете или научной статье. Данная статья в большей степени посвящена последнему элементу в этой цепочке — стадии изложения и опубликования результатов [4–8].

«ЗАГОЛОВОК И РЕЗЮМЕ»

При формулировании названия статьи (или же в тексте резюме) с результатами наблюдательного исследования необходимо обозначать, используя употребительную терминологию, дизайн исследования (см. рисунок).

Традиционно в абстракте (резюме) к статье в информативной и взвешенной манере описывают методологию, использованную при проведении работы, и основные ее результаты. В целом, структура научной публикации наблюдательных исследований имеет формат IMRaD, т.е. статья организована по схеме «введение, методы, результаты и обсуждение» (от англ. introduction, methods, results, and discussion). В настоящее время это нашло отраже-

**Эффективность и безопасность
эверолимуса у больных распространенным
почечно-клеточным раком (результаты
российского многоцентрового
наблюдательного исследования)**

Пример названия наблюдательного исследования

ние в требованиях большинства биомедицинских журналов, а также в международных рекомендациях STROBE, которые были специально разработаны для подобного дизайна эпидемиологических исследований [9–13].

«ВВЕДЕНИЕ»

В этом разделе авторы приводят научный контекст описываемого исследования в сочетании с обоснованием необходимости его проведения. Как правило, здесь же предельно четко обозначают цель исследования, в том числе все заранее сформулированные гипотезы.

«МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ»

При описании результатов наблюдательного исследования раздел статьи «Материалы и методы» может быть организован следующим образом. Читателю в этом разделе публикации рассказывают о следующих моментах: дизайн исследования, условия проведения, описание участников, использованные переменные, источники данных, смещения (систематические ошибки), размер выборки, а также дизайн статистического анализа данных. Практически в самом начале раздела указывают ключевые характеристики дизайна сбора данных, с точки зрения:

- объема изучаемого явления (сплошное/выборочное);
- наличия изучаемых случаев к началу исследования (ретроспективное, проспективное, комбинированное);
- направления поиска причинно-следственных связей (например, когортное, случай-контроль);
- времени проведения исследования (поперечное/продольное).

При описании условий выполнения исследования рассказывают о месте его проведения, важных датах, в частности, начала и окончания набора участников, время воздействия изучаемого фактора, периоды наблюдения и сбора данных.

Информацию о критериях включения и исключения участников приводят вне зависимости от конкретного дизайна наблюдательного исследования.

Для когортных исследований важно описать, откуда взяты участники исследования, методы их отбора и наблюдения за ними. Применительно к схеме «случай-контроль» в тексте отражают, каким образом выявляли случаи заболевания (соответствие определению случая, использование регистров и пр.) и как формировали группу контролей, а также в обоих случаях целесообразно привести обоснование выбора случаев и контролей. Обычно в исследованиях по типу «случай-контроль» фигурируют впервые выявленные случаи заболевания. Тем не менее, с учетом возможных трудностей с достижением достаточного количества случаев (при низкой частоте интересующего исхода), нередко прибегают и к включению в работу prevalentных случаев. Последний подход, однако, имеет ряд недостатков, о которых приходится помнить: prevalentные случаи выражают собою не только инцидентность, но и длительность заболевания; феномен «обратной причинности» [14] и др.

Так, в [15] приведено детальное описание критериев включения и исключения участников, но, очевидно, имелись и дополнительные возможности для характеристики особенностей дизайна исследования (в частности, когортное проспективное, характер группы сравнения и т.п.):

«В исследовании CRAD001LRU03, проводившемся с 17.01.2012 по 31.03.2015, приняли участие 43 клинических центра Российской Федерации. Исследование CRAD001LRU03 являлось наблюдательным: обследование пациентов выполняли в соответствии с принятой в каждом центре практикой, терапию эверолимусом проводили согласно инструкции по применению препарата. Использование дополнительных методов обследования и другой терапии в рамках исследования предусмотрено не было».

При описании исследований по типу поперечного среза, кроме критериев отбора участников, описывают методы их отбора. Отметим, что в этой ситуации (например, поперечные исследования в области диагностики) вопрос выбора инцидентных или prevalentных случаев не стоит, так как по определению все случаи будут таковыми.

Классический подход к выбору участников-контролей основан на следующем принципе: контроли должны относиться к тому же источнику, откуда происходят и случаи. Этот принцип известен как «плавательный бассейн и спасатель» (спасатель — метафорическое описание исследователя). Это означает, что по большому счету за время наблюдения у любого субъекта, выступающего в качестве контроля, может развиться интересующее состояние. Но вероятность такового мала, потому что в большинстве исследований «случай-контроль» изучают прежде всего исходы, достаточно редкие по частоте возникновения. Также назовем ряд специфических видов контролей,

а именно: популяционные, контроли из числа госпитализированных лиц, соседи, а также члены семьи и супруги. Иногда дизайны по типу «случай-контроль» или когортное исследование предполагают подбор пары случая пары из числа контролей в соответствии с одной или несколькими характеристиками (*англ.* matching). В этой ситуации необходимо в тексте привести критерии соотношения участников по парам, а также число подвергаемых и не подвергаемых воздействию (для когортных исследований) и число контролей на 1 случай (для дизайна «случай-контроль»).

Важное место при создании раздела «Методы» отводится описанию переменных. Достаточно четко и ясно необходимо рассказать обо всех исходах, воздействиях, предикторах, потенциальных вмешивающихся факторах, а также о факторах, модифицирующих эффект (они же модификаторы эффекта). Кроме того, при необходимости дается информация о критериях диагностики. Для каждой интересующей переменной указывают источники получения данных и подробно описывают способы оценки (измерения) переменных. (Подобная информация может быть дана отдельно для случаев и контролей, а в когортных и поперечных исследованиях — отдельно для подвергнутых и не подвергнутых воздействию изучаемого фактора.)

Специфика наблюдательных исследований требует особого внимания к систематической ошибке. В связи с этим в тексте статьи описывают, какие усилия были предприняты в отношении возможного влияния разного рода систематических ошибок (например, связанных с отбором, классификацией, конфаундингом и пр.).

В плане статистического анализа важно объяснить использованный размер выборки в исследовании, а также каким образом обрабатывали количественные данные.

Особенности качественных данных и правила их описания статистики подробно рассмотрены в предыдущей публикации [1]. Кратко остановимся на них еще раз.

Качественные данные — это данные, которые устанавливаются описательным путем, т.е. их невозможно описать численно. Качественные данные представляют условные коды неизмеряемых категорий или условную степень выраженности исследуемого признака. Качественные данные бывают двух видов: номинальные и порядковые. К качественным данным не применимы арифметические действия. Обычно функцией номинальных данных является разделение признаков на группы, например, по полу, наличию или отсутствию заболевания и так далее. Порядковые данные являются полуколичественными, их можно расположить в порядке убывания или возрастания (например, тяжесть заболевания, интенсивность выраженности признака и так далее),

Таблица сопряженности

	Повышенное артериальное давление	Артериальное давление в норме	Всего
«Курят»	50 (A)	20 (B)	70 (A+B)
«Не курят»	35 (C)	45 (D)	80 (C+D)
Всего	85 (A+C)	65 (B+D)	150

однако арифметические действия к ним также не применимы.

Как же подойти к аналитической статистике качественных данных, если никакие арифметические действия к ним не применимы? Наиболее универсальными способами сравнения частот и долей являются способы, основанные на идее сравнения фактических частот, полученных в результате исследования, с ожидаемыми частотами. К таким способам анализа качественных переменных относится критерий согласия χ^2 Пирсона, который был предложен Карлом Пирсоном еще в 1900 г. [1]. Критерий согласия χ^2 Пирсона используется прежде всего для анализа таблиц сопряженности. Данные в таблице сопряженности должны быть представлены в виде абсолютных или относительных частот, но не непрерывными количественными величинами. Строки таблицы сопряженности соответствуют значениям одной переменной, столбцы — значениям другой переменной (см. таблицу).

На пересечении строки и столбца указывается частота совместного появления соответствующих значений двух признаков. Сумма частот по строке называется маргинальной частотой строки; сумма частот по столбцу — маргинальной частотой столбца. Сумма маргинальных частот равна объему выборки. Относительные частоты в таблице сопряженности могут рассчитываться по отношению: а) к маргинальной частоте по строке; б) к маргинальной частоте по столбцу; в) к объему выборки.

Применение критерия согласия χ^2 Пирсона имеет ряд ограничений:

1. Тип данных:
 - параметры должны быть качественными целочисленными частотами, измеренными в номинальной шкале (например, тип диагноза);
 - номинальными (пол: мужской/женский, наличие или отсутствие заболевания);
 - порядковыми (степень выраженности признака).
2. Желательно, чтобы общее количество наблюдений было более 20.
3. Ожидаемая частота, соответствующая нулевой гипотезе, должна быть более 5, если ожидаемое явление принимает значение менее 5, то необходимо использовать точный критерий Фишера.
4. Для четырехпольных таблиц (2×2). Если ожидаемое значение принимает значение менее 10 (а именно $5 < x < 10$), необходим расчет поправки Йей-

тса на непрерывность. Поправка заключается в вычитании 0,5 из абсолютного значения разности между фактическим и ожидаемым количеством наблюдений в каждой ячейке, что ведет к уменьшению величины критерия [1, 16]. При наличии больших выборок различия в значениях критерия χ^2 , получаемых с использованием поправки Йейтса и без нее, незначительны, однако при малых выборках различия могут быть существенными. Следует помнить, что поправка Йейтса очень консервативна и значительно повышает вероятность ошибки II рода (вероятность не обнаружить статистически значимые различия там, где они есть), то есть уменьшает статистическую мощность критерия. Альтернативой поправки Йейтса является расчет критерия χ^2 с поправкой на правдоподобие.

5. Сопоставляемые группы должны быть независимыми (т.е. единицы наблюдения в них разные, в отличие от связанных групп, анализирующих изменения «до-после» у одних и тех единиц наблюдений. Для таких ситуаций существует отдельный тест Мак-Немара.

6. Запрещается использовать χ^2 Пирсона для анализа непрерывных данных, процентных долей.

Если требуется, то дополнительно описывают подходы к группировке и мотивы выбора того или иного подхода. В целом, при описании статистических методов важно делать это максимально полно, включая описание способов контроля конфаундинга (например, многофакторный регрессионный анализ) и использованные методы исследования в подгруппах и изучения взаимодействий. Отдельного внимания заслуживает описание подходов к пропускам данных.

Имеется необходимость и в предоставлении дополнительных сведений, что определяется особенностями конкретных дизайнов наблюдательных исследований. В частности, при когортной схеме бывает необходимо объяснить, как учитывали выпадение участников из-под наблюдения. В исследованиях «случай-контроль» при необходимости указывают, каким образом проходило соотнесение случаев и контролей. В случае же поперечного среза, если уместно, методы анализа описывают с учетом стратегии создания выборки. Кроме прочего, в статьях с наблюдательными исследованиями авторы также повествуют о характере проведенного анализа чувствительности. Более детальное описание статисти-

ческой обработки данных, с учетом исследовательского вопроса, типа данных, шкал и пр., будет приведено ниже.

«РЕЗУЛЬТАТЫ»

Центральное место в публикации с оригинальным исследованием занимает, как известно, описание полученных результатов. Применительно к наблюдательным исследованиям, этот раздел статьи строится следующим образом: участники, описательные данные, информация об исходах, основные результаты и иные проведенные анализы.

Прежде всего, раздельно для групп сравнения необходимо указать число людей, которые находились на каждом этапе исследования. В этой связи могут присутствовать такие цифры, как потенциально подходящие исследованию, проверенные на соответствие критериям включения, включенные в исследование, прошедшие полное наблюдение, вошедшие в анализ и др.

Целесообразно привести демографические, клинические, социальные и иные характеристики участников исследования, а также рассказать об изучаемых воздействиях и возможных вмешивающихся факторах (например, возраст, пол, социально-экономическое положение и пр.). В качестве иллюстрации обратимся к [17]:

«Используя данные литературы, мы выделили 10 ковариат, которые отнесли к потенциальным вмешивающимся факторам. В этот список вошли: расовая принадлежность (белые vs. другие); образование (колледж или высшее vs. другое; индекс массы тела; ежегодный доход (< vs. ≥ 50 тыс. долларов США или данные отсутствуют); симптомы депрессии, определяемые по шкале *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*; привычки курения (курит / курил ранее vs. никогда не курил); уровень физической активности по шкале *Physical Activity Scale for the Elderly*; индекс коморбидности Чарльсона; суточное потребление энергии; исходное количество препаратов».

Также указывают и число участников, в отношении которых имеются пропуски данных по каждой интересующей переменной. Кроме того, для когортного исследования в обобщенном виде приводят длительность наблюдения (например, с помощью среднего и общего количества).

Рассмотрим порядок описания исходов для каждого дизайна отдельно. В случае когортного исследования важно количество наступивших исходов или же обобщающие метрики в динамике. Для исследований «случай-контроль» указывают числовые данные для всех групп воздействия либо обобщающие статистики по воздействию. При описании исходов в поперечном срезе также приводят или число выявленных исходов, или итоговые показатели.

Особенностью описания результатов наблюда-

тельного исследования является необходимость указывать не только нескорректированные показатели, но и, при необходимости, — значения с поправкой на вмешивающиеся факторы (т.е. скорректированные); при этом всегда отмечают и их точность (например, 95% доверительный интервал). В тексте должно быть ясно изложено, в отношении каких именно вмешивающихся факторов произведены поправки и почему были взяты именно эти факторы. Если некая непрерывная величина была разбита на группы, то в тексте приводят границы этих групп. Отметим, что величина относительного риска может быть переведена в абсолютный риск для какого-то значимого периода времени, если того требует исследование.

Дополнительно в тексте статьи могут быть описаны результаты анализа в подгруппах (например, страта для мужчин и страта для женщин), результаты изучения взаимодействий, а также анализ чувствительности.

«ОБСУЖДЕНИЕ»

В этом разделе (композиционно он может быть объединен с «Результатами») с учетом поставленной цели исследования обобщают ключевые результаты, полученные в работе. Неотъемлемым компонентом обсуждения в статье являются рассуждения относительно ограничений представленного исследования, при этом во внимание принимают точность оценок, а также возможные источники систематических ошибок. Целесообразно рассмотреть направление и величину систематических ошибок, которые могли присутствовать в исследовании.

Также приводят взвешенную общую интерпретацию результатов, учитывая решаемые задачи, имевшиеся ограничения, комплексность проведенного анализа. Интерпретируя свои результаты, авторы не должны забывать о других аналогичных исследованиях и об имеющейся доказательной базе по изучаемому вопросу. Еще одно направление в обсуждении полученных результатов — это рассуждения по поводу их внешней достоверности, иными словами, возможности экстраполяции на более широкую популяцию пациентов и более широкие клинические условия.

Излишне повторять, что в тексте не должно быть орфографических, пунктуационных и стилистических ошибок, а данные в таблицах должны соответствовать текстовой информации. Журнал может выдвигать и другие требования, касающиеся предоставляемой информации. Среди прочего, для наблюдательных исследований обычно указывают источники финансирования, использованные гранты, а также роль спонсоров в данном исследовании и при создании статьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне не снижающейся популярности и востребованности наблюдательных (или обсервационных, аналитических) эпидемиологических исследований все чаще встает вопрос адекватного представления результатов и правильного описания схемы исследования. Неотъемлемые риски систематической ошибки в наблюдательных исследованиях и отсутствие рандомизации требуют от автора структурировать предлагаемую читателю информацию, ясного и логичного изложения материала, прозрачности методологии и результатов. Кроме того, важно уделить внимание обсуждению возможных ограничений проведенного исследования, его сильным и слабым сторонам, перспективам дальнейшей работы.

В целом, полноценное описание результатов наблюдательного исследования (например, такие дизайны, как «случай-контроль», когортное, поперечный срез, «случай-когорты») обеспечивает прозрачность исследовательской работы, повышает степень доверия к авторам и исследованию в целом, а также способствует цитируемости публикации в международных базах данных и ее использованию в систематических обзорах и мета-анализе.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Баврина А.П. Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях. *Медицинский альманах* 2020; 2(63): 95–104. Bavrina A.P. Modern rules for the use of descriptive statistics methods in biomedical research. *Medicinskij al'manah* 2020; 2(63): 95–104.
2. Баврина А.П. Основные понятия статистики. *Медицинский альманах* 2020; 3(64): 101–111. Bavrina A.P. Basic concepts of statistics. *Medicinskij al'manah* 2020; 3(64): 101–111.
3. Баврина А.П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных. *Медицинский альманах* 2021; 1(66): 64–73. Bavrina A.P. Modern rules for the use of parametric and nonparametric tools in the statistical analysis of biomedical data. *Medicinskij al'manah* 2021; 1(66): 64–73.
4. Проблемы научных публикаций; 2020. URL: <https://habr.com/ru/post/512104/>. *Problemy nauchnykh publikatsiy* [Problems of scientific publications]. 2020. URL: <https://habr.com/ru/post/512104/>.
5. Огурцов А.Н. Основы научных исследований. Харьков: НТУ ХПИ; 2008; 178 с. Ogurcov A.N. *Osnovy nauchnykh issledovaniy* [Fundamentals of scientific research]. Kharkiv: NTU HPI; 2008; 178 p.
6. Пономарев А.Б., Пикулева Э.А. Методология научных исследований. Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет; 2014; 186 с. Ponomarev A.B., Pikuleva J.E. *Metodologiya nauchnykh issledovaniy* [Methodology of scientific research]. Perm: Permskij nacional'nyj issledovatel'skij politehnicheskij universitet; 2014; 186 p.
7. Методические рекомендации по подготовке и оформлению научных статей в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных. Под ред. О.В. Кирилловой. М: Ассоциация научных редакторов и издателей; 2017; 144 с. *Metodicheskie rekomendacii po podgotovke i оформleniju nauchnykh statej v zhurnalakh, indeksiruemykh v mezhdunarodnykh naukometricheskikh bazah dannyh* [Methodological recommendations for the preparation and design of scientific articles in journals indexed in international scientometric databases]. Kirillova O.V. (editors). Moscow: Associacija nauchnykh redaktorov i izdatelej; 2017; 144 p.
8. *Understanding clinical research*. Lopes R.D., Harrington R.A. (editors). McGraw-Hill; 2021. URL: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=674§ionid=45407235>.
9. Manterola C., Otzen T. Checklist for reporting results using observational descriptive studies as research designs. The MInCir initiative. *Int J Morphol* 2017; 35(1): 72–76.
10. von Elm E., Altman D.G., Egger M., Pocock S.J., Gøtzsche P.C., Vandenbroucke J.P., STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014; 12(12): 1495–1459, <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.013>.
11. Langan S., Schmitt J., Coenraads P., Svensson E., von Elm E., Williams H. The reporting of observational research studies in dermatology journals: a literature-based study. *Arch Dermatol* 2010; 146(5): 534–541, <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.87>.
12. Шальнова С.А., Деев А.Д. Как описывать результаты наблюдательных эпидемиологических исследований. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2011; 7(2): 133–136, <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-2-133-136>. Shal'nova S.A., Deev A.D. How to describe the results of observational epidemiological studies. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii* 2011; 7(2): 133–136, <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-2-133-136>.
13. Вольская Е., Александрова О. Новый статус для наблюдательных исследований. *Ремедиум* 2009; 3: 6–10. Vol'skaja E., Aleksandrova O. New status for observational studies. *Remedium* 2009; 3: 6–10.
14. Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 1. Постановка проблемы, понятие о причинах и причинности, ложные ассоциации. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2019; 59(1): 5–36, <https://doi.org/10.1134/S0869803119010065>. Koterov A.N. Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 1. Problem statement, conception of causes and causation, false associations. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* 2019; 59(1): 1–32, <https://doi.org/10.1134/S0869803119010065>.
15. Волкова М.И., Носов Д.А., Черняев В.А., Ворошилова Е.А., Саяпина М.С., Колесников Г.П., Леоненков Р.В., Хворостенко Д.А., Борисов П.С., Шушаков М.У., Кирдакова Н.В., Алексеев Б.Я., Матяш М.Г. Эффективность и безопасность эверолимуса у больных распространенным почечно-клеточным раком (результаты российского многоцентрового наблюдательного исследования). *Онкоурология* 2016; 2(12): 18–26, <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-2-18-27>. Volkova M.I., Nosov D.A., Chernyaev V.A., Voroshilova E.A., Sayapina M.S., Kolesnikov G.P., Leonenkov R.V., Khvorosten-

ko D.A., Borisov P.S., Shushakov M.U., Kirdakova N.V., Alekseev B. Ya., Matyash M.G. Efficiency and safety of the everolimus in patients with the generalized renal cell carcinoma (multicentral observational study). *Onkourologiya* 2016; 12(2): 18–26, <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-2-18-27>.

16. Гржибовский А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных. *Экология человека* 2008; 3: 50–58. Grzhibovskij A. M. Analysis of three and more independent groups of quantitative data. *Ekologiya cheloveka* 2008; 3: 50–58.

17. Veronese N., Koyanagi A., Stubbs B., Cooper C., Guglielmi G., Rizzoli R., Punzi L., Rogoli D., Caruso M.G., Rotolo O., Notarnicola M., Al-Daghri N., Smith L., Reginster J.Y., Maggi S. Mediterranean diet and knee osteoarthritis outcomes: a longitudinal cohort study. *Clin Nutr* 2019; 38(6): 2735–2739, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.11.032>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.П. Баврина, к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики, руководитель Центра биомедицинской статистики, организации исследований и цифровой медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Н.В. Саперкин, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Баврина Анна Петровна,
e-mail: annabavr@gmail.com

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

К ЮБИЛЕЮ

Зиновьев Александр Николаевич родился 1 июня 1951 г. Мечтая стать врачом, после окончания школы в 1968 г. поступал в медицинский институт. Во время экзамена по физике подумал, что решил задачу неправильно, и ушел. Показав ее школьному учителю, понял, что решение было верным, но было уже поздно...

В ожидании следующего шанса поступил работать в биологическую спецлабораторию при университете и одновременно занимался на подготовительных курсах. На следующий год (1969) вступительные экзамены сдал без подготовки, получил высокие баллы и стал студентом медицинского вуза.

С 3-го курса ходил в кружок по хирургии, осваивал оперативную технику, ассистировал на операциях.



Однако на четвертом курсе, по словам Александра Николаевича, его «сразило акушерство» и он твердо решил стать акушером-гинекологом.

Учеба захватила его полностью. Было очень интересно, и особенно повезло с учителями по специальности: в субординатуре руководителем была Качалина Татьяна Симоновна, в интернатуре в 5-м роддоме — Обрывина Людмила Алексеевна. После интернатуры самостоятельно мог сделать лапаротомию, кесарево сечение, операцию по поводу внематочной беременности. В стремлении много знать и уметь юный доктор много дежурил в родильном доме, оперировал, подрабатывал на скорой помощи. Жизнь не была легкой, поскольку нужно еще было кормить семью.

С 1976 по 1980 г. Александр Николаевич работал в ЦРБ Вознесенского района, где, по собственному признанию, и стал настоящим зрелым врачом, выполняя обязанности не только акушера-гинеколога, но и хирурга, терапевта, педиатра, а затем заместителя главного врача по лечебной работе и главного врача учреждения.

В районе и в последующем был донором, получил звание «Почетный донор России».

Будучи сформировавшимся специалистом, не останавливаясь на достигнутом, А.Н. Зиновьев в 1980 г. поступил в клиническую ординатуру на кафедру акушерства и гинекологии (руководитель по акушерству М.Г. Даровская, по гинекологии — Т.С. Качалина) и начал осваивать новые ступени мастерства врача.

В 1982–1983 гг. заведовал женской консультацией № 19 при заводе «Красное Сормово», одновременно дежурил в родильном доме № 6.

В 1983 г. начал работать в должности врача-ординатора I гинекологического отделения ОКБ им. Семашко. В этом же году по приглашению профессора А.Ф. Добротиной стал ассистентом кафедры акушерства и гинекологии медицинского института им. С.М. Кирова.

В 1989-м А.Н. Зиновьевым совместно с профессо-

ром Н.М. Шаховой впервые в Нижегородском регионе внедрен метод гистероскопии в широкую клиническую практику.

Александр Николаевич в 1991 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Оптимизация диагностики и лечения бесплодия неясного генеза» под руководством А.Ф. Добротиной.

Помимо работы преподавателем и врачом, много учился и стажировался как в стенах отечественных ведущих учреждений (НИИ им. Кулакова, Онкологический центр им. Блохина, МОНИАГ, Институт им. Отта), так и за рубежом (Центр эндоскопии Клермон-Ферран, Франция).

С 2006 г. А.Н. Зиновьев является доцентом кафедры, занимается преподаванием как студентам, так и врачам, активной лечебной и научной работой.

Область научных интересов Александра Николаевича связана с изучением проблем генитального эндометриоза, восстановлением фертильности женщин. Он много выступает на научно-практических конференциях с докладами, разбором клинических случаев, публикует статьи.

Является консультантом I гинекологического отделения НОКБ им. Семашко, уважаемым и востребованным специалистом в среде коллег и больных. Он известен широтой кругозора, незаурядным клиническим мышлением, редкой принципиальностью. Своим ученикам старается привить уважительное, внимательное отношение к больным, тщательность и взвешенность в определении тактики лечения.

Будучи разносторонней личностью, Александр Николаевич любит жизнь, симфоническую музыку, французский язык, театр, кино, спорт. Катается на горных лыжах, часто путешествует.

Коллектив кафедры акушерства и гинекологии ПИМУ с огромным уважением поздравляет своего коллегу и друга с юбилеем и желает ему долгих активных и плодотворных лет в профессии, личного счастья и крепкого здоровья.

Коллектив кафедры акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский
медицинский университет» Минздрава России

Поступила 15.04.2021

Е. А. Чиждва, И. Л. Шливко, И. А. Клеменова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Приволжский исследовательский медицинский университет — один из крупнейших отечественных центров высшего медицинского образования и науки. Славу университета создавали его ученые, профессора и преподаватели. В знаменитой плеяде профессоров достойное место принадлежит первому заведующему кафедрой кожных и венерических болезней медицинского факультета Нижегородского университета, доктору медицины, профессору Дмитрию Степановичу Чапину (1856–1922).

Его биография, представляющая большой интерес, до сих пор имеет пробелы. Так, нижегородский период его детства и отрочества исчерпывается крайне скудными сведениями. Исследователям известно, что Дмитрий Степанович Чапин родился 26 октября 1856 г. в Петербурге, но значительную часть своей жизни провел в нашем городе, куда был привезен родителями, когда ему было шесть лет.

Небезынтересно будет напомнить, что его отец, брандмайор Степан Михайлович Чапин, стал родоначальником первой династии пожарных Нижегородского гарнизона. Дело отца продолжил его тринадцатый ребенок — Тихон Степанович Чапин, возглавлявший пожарную охрану Нижнего Новгорода до революции и в первые годы Советской власти.

Среднее образование Дмитрий Чапин получил в Нижегородской губернской гимназии — после ее окончания в 1874 г. поступил в Медико-хирургическую академию в Петербурге, где успешно завершил обучение в 1879 г., получив диплом лекаря.

Первый год профессиональной деятельности Д. С. Чапин работал в должности земского врача в селе Бор Семеновского уезда Нижегородской губернии. Через год перешел на работу ординатором сифилидологического отделения Нижегородской губернской земской больницы.

С ноября 1881 г. по 1920 г. жизнь и деятельность Дмитрия Степановича Чапина вновь были связаны с Петербургом (Петроградом). Его зачислили на должность сверхштатного ординатора Калинкинской больницы в Петербурге, а в 1884 г. перевели на место штатного младшего ординатора.

Несколько слов надо сказать о Калинкинской «секретной» больнице, открывшейся во второй половине XVIII века, в 1762 г. Ее организация связана с катастрофическим распространением венерических

заболеваний в столице. В конце XIX века больница специализировалась на лечении преимущественно женщин и располагала 500 штатными койками. Больные для приема на лечение не обязаны были предъявлять документы.

В стенах Калинкинской больницы выросли многие видные дерматовенерологи, внесшие ценный вклад в мировую медицину: Э. Ф. Шперк, В. М. Тарновский, Т. П. Павлов, С. Я. Кульнев.

Врачам больницы принадлежит инициатива массовых обследований населения с целью выявления венерических болезней. Масштабное исследование было, в частности, проведено Д. С. Чапиным в 1894 г., когда он вместе с докторами А. Д. Степановым и Д. Б. Флитнером был командирован в Каинский округ Томской губернии — там в течение четырех месяцев они изучали распространение сифилиса среди местного населения. Полученные результаты послужили



базой для написания статьи «О сифилисе и некоторых других болезнях в Каинском округе Томской губернии», опубликованной в журнале «Вестник судебной медицины и общественной гигиены» в 1895 г.

В статье Д.С. Чапин представляет детально проработанный статистический материал о динамике распространения заболеваемости сифилисом среди местного населения в 12 селениях Томской губернии. В заключение он указывает на печальный факт: *«...врачебная помощь в Каинском округе в высочайшей мере недостаточна; что несчастным больным, даже с такими опасными в отношении заразительности и по своим тягостным последствиям болезнями, как сифилис, трахома, с такими тяжелыми болезнями, которые могут лишить человека способности работать, как глазные болезни, грыжа,— этим больным не к кому обратиться за разумным советом и лечением».*

Резюмируя свое исследование, Д.С. Чапин выдвигает практическое предложение: *«Такое грустное положение населения округа нуждается в коренном изменении: необходимо во что бы то ни стало дать населению врачей и притом в таком количестве, чтобы помощью их и советами население могло действительно пользоваться. Выход же из этого положения есть, нужно только желание им воспользоваться».*

Конечно, в 1895 г. было невозможно провести в жизнь сколько-либо существенное улучшение медицинского обслуживания в Сибири, однако уже сама постановка вопроса о качественном медицинском обслуживании населения перед обществом, несомненно, вызывала живой интерес и имела большое значение.

Работа в Калининской больнице дала возможность Д.С. Чапину широко и углубленно изучать вопросы венерологии, в результате чего им было написано 12 научных работ по сифилису.

В 1895 г. Д.С. Чапин оставляет службу в Калининской больнице. До 1903 г. он трудится в новой для себя области медицины — в качестве врача-экстерна по акушерству и гинекологии в Петербургском Повивальном институте, где директором был Дмитрий Оскарович Отт, выдающийся представитель отечественной гинекологии и акушерства, лейб-акушер в царствование императора Николая II. Еще в 1891–1892 гг. Д.С. Чапин успешно сдал экзамены на степень доктора медицины. Практический опыт, стремление к научно-исследовательской работе помогли ему подготовить и защитить диссертацию по теме «Медицинский отчет акушерского отделения клинического повивального института за четыре года» в 1898 г.

В период с 1897 по 1917 г. Д.С. Чапин читал лекции по кожным и венерическим болезням в повивальной школе при акушерском институте и зубоврачебной школе в Петербурге.

В 1903 г. Дмитрий Степанович возвращается в Калининскую больницу. В 1908-м Чапин делает научное открытие: впервые описывает острую язву вульвы и публикует материалы в «Русском журнале кожно-венерических болезней» в № 4 за тот же год.

В 1920 г. Д.С. Чапин вернулся в Нижний Новгород, где стал работать ординатором кожно-венерологического отделения в Нижегородской губернской больнице.

С организацией при Нижегородском государственном университете медицинского факультета он активно включается в педагогическую работу. В 1921 г. Чапин был избран профессором и первым заведующим кафедрой кожно-венерических болезней медицинского факультета НГУ. Профессор Д.С. Чапин приложил максимум усилий, чтобы в кратчайшие сроки организовать работу кафедры, привлечь для этого практикующих врачей. Дмитрий Степанович высоко поставил дело преподавания, чем приобрел глубокое уважение как коллег, так и студентов. Его лекции, всегда интересные и содержательные, охотно посещались не только студентами и сотрудниками кафедры, но и городскими врачами.

Как блестящий педагог, профессор Д.С. Чапин щедро делился своими знаниями и врачебным опытом с коллегами. Молодые специалисты видели на его примере, какое большое значение имеет для больных всегда внимательное, чуткое и ровное отношение со стороны врача, наблюдали, как часто участливое слово Дмитрия Степановича вызывало доверие и расположение к нему окружающих его людей.

Дмитрий Степанович Чапин занимался не только педагогической и лечебной работой, но и научным обобщением своего богатого практического опыта. Его перу принадлежит более 20 научных трудов по изучению венерических заболеваний. Профессор М.П. Батунин отмечал: *«Исключительную научную ценность представляет его работа “Венерические язвы на половых частях у женщин”. Он первым описал это заболевание и установил этиологию, поэтому приоритет справедливо принадлежит ему...»*

Профессор Д.С. Чапин являлся членом научного общества врачей при НГУ, выступал на заседаниях Общества с сообщениями по разнообразной тематике. Последними его выступлениями перед членами Общества были сообщения, которые он сделал 1 и 15 апреля 1922 г.: «Лихен рубер акуминатус» и «Случай острой желтой атрофии печени у сифилитика».

К сожалению, недолго продолжалась его педагогическая деятельность на медфаке. Профессор Дмитрий Степанович Чапин заболел сыпным тифом и умер 13 октября 1922 г. в Нижнем Новгороде.

Его смерть явилась тяжелой утратой для медицинского факультета и врачебной общественности. К его жизни можно применить ставшие крылатыми

слова голландского врача Николаса ван Тюльпа (1593–1674): «Aliis inserviendo consumer // Светя другим — сгораю сам».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Андрианова В.Н., Чижова Е.А. Венеролог Д.С. Чапин (к 80-летию со дня смерти). *Нижегородский медицинский журнал* 2002; 4: 113–114.
2. Базанов В.А., Селиванов В.И., Селиванов Е.Ф. *Медицинские памятные места Ленинграда. Л.: Медицина, Ленинградское отделение; 1971; с. 15–19.*
3. Батунин М.П. Выдающиеся венерологи Н. Новгорода Д.С. Чапин и Т.М. Рожанский. В кн.: *Нижегородцы в естествознании и медицине (доклады на историко-медицинской конференции, заслушанные в октябре 1957 года)*. Горький; 1959; с. 84–85.
4. Капустин М.Я. *Калининская городская больница в Санкт-Петербурге*. СПб.; 1889; с. 14.
5. Профессор Д.С. Чапин. В кн.: *Научные записки Горьковского института дерматологии и венерологии и кафедры*

кожно-венерических болезней ГГМИ. Сборник № 7. Под ред. проф. М.П. Батунина. Горький; 1940; с. 5–7.

6. Смирнов П.М. *Нижегородские огнеборцы на рубеже веков*. Н. Новгород: Покровка; 2000; с. 19.

7. Чапин Д.С. О сифилисе и некоторых других болезнях в Казанском округе Томской губернии. *Вестник судебной медицины и общественной гигиены* 1895; XXVIII; К. II; Отд. II; 119–139.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е.А. Чижова, зав. учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

И.Л. Шливко, д.м.н., зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

И.А. Клеменова, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов:

Чижова Елена Александровна, e-mail: chizhova_e@pimunn.net

НЕЗАБЫВАЕМАЯ ВСТРЕЧА (К 110-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ПРИЕЗДА И. И. МЕЧНИКОВА В НИЖНИЙ НОВГОРОД)

Поступила 07.04.2021

Е. А. Чижова, Н. А. Кутова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

В 2021 г. Нижний Новгород отмечает юбилей — 800-летие со дня основания. Своим рождением город обязан святому великому князю Юрию (Георгию) Всеволодовичу. И с тех самых далеких пор Нижний Новгород теснейшим образом связан со всей страной, ее историей.

Нижегородская земля подарила миру целое созвездие видных государственных и общественных деятелей, великих ученых, писателей и мастеров культуры. Среди людей, которые своим талантом и упорным трудом завоевали широкую известность, немало ученых-медиков и практических врачей. Их научные достижения во многом содействовали подъему авторитета отечественной медицины на международной арене.

В Нижний Новгород приезжали знаменитые ученые-медики, среди которых члены международной экспедиции Института Пастера во главе с Ильей Ильичом Мечниковым (1845–1916), ученым, внесшим на рубеже XIX–XX вв. неоценимый вклад в науку и медицину, предопределив их развитие на многие годы.

В 1888 г. И. И. Мечников покинул Россию и переехал в Париж, где ему была предоставлена лаборатория в созданном Луи Пастером институте. Роль Ильи Ильича в Пастеровском институте была чрезвычайно велика, с 1904 г. он был его вице-директором.

За двадцать восемь лет жизни во Франции Илья Ильич Мечников только три раза приезжал в Россию, последний раз — в 1911 г., возглавив международную экспедицию в калмыцкие и киргизские степи для изучения распространения природных очагов туберкулеза и чумы.

11 мая утренним скорым поездом члены международной экспедиции прибыли в Нижний Новгород — там они были радушно встречены на железнодорожном вокзале представителями городского самоуправления и нижегородской интеллигенции. Среди них были городской голова И. В. Богоявленский, председатель общества нижегородских врачей Т. М. Рожанский, председатель городской санитарной комиссии и старший врач губернской земской больницы П. Н. Михалкин, председатель «Секции гигиены воспитания и образования» Нижегородского отдела «Русского Общества охранения народного

здравия» Н. А. Грацианов, старший санитарный врач Н. И. Иванов, товарищ председателя общества нижегородских врачей П. Г. Аврамов, заведующий ветеринарным бюро губернского земства Н. А. Шадрин, заведующий лабораторией губернской земской больницы С. Г. Поляк и другие врачи.

Экспедиция состояла из сотрудников, откомандированных в Россию французским Институтом Пастера, ученых, направленных на средства русского правительства, а также добровольно поехавших в Астрахань на свои средства.

Итак, в составе экспедиции были сотрудники Института Пастера: француз Этьен Бюрне, специалист по туберкулезу; итальянец Александр Салимбени, специалист по холере и чуме; японец Яманучи, бактериолог, а также российские ученые, ученики Мечникова: Лев Александрович Тарасевич, приват-доцент Московского университета; Иван Иванович Шукевич, бактериолог и др.

С И. И. Мечниковым прибыли его супруга Ольга Николаевна Мечникова и ее брат В. Н. Белокопытов с женой.

О приезде И. И. Мечникова в городе знали задолго, ждали, готовились. Это было большое событие в жизни Нижегородского общества врачей. 9 мая в правлении Общества детально обсуждался вопрос о встрече знаменитого ученого и его спутников по экспедиции.

Знакомство гостей с Нижним Новгородом началось с Флечной (Сибирской) пристани. В распоряжении прибывших обществом почтово-пассажирского пароходства «Самолет» был бесплатно (!) предоставлен пароход «Птенчик» для поездки на городские фильтры водопровода. На городском водоканале гостей встретил член городской управы М. И. Будилов. Объяснения давали врачи И. И. Сенюткин, П. Н. Михалкин и Н. И. Иванов. Устройство фильтров с момента поступления в них воды до момента очистки произвело хорошее впечатление на гостей.

Прекрасная солнечная погода, стоявшая в этот

день, сделала город еще более привлекательным, и гости, большинство из которых ни разу не видели Волгу, были очарованы ею. После поездки по реке на городской пристани члены экспедиции пересели в экипажи, осмотрели памятник Минину и Пожарскому, кафедральный собор, посетили гробницу Минина, «затем отправились на откос, сошли с экипажей и долго любовались видами реки».

«Особенно восторгались видами Нижнего Новгорода и его местоположением участники экспедиции — иностранцы, — отмечает корреспондент местной газеты «Волгарь». — Доктор Яманучи сделал много фотографий; француз Бюрне говорил, что ...две огромные реки с движущимися по ним караванами судов напоминают неустанное движение России — вперед по пути прогресса. Будущность России огромная».

Гости осмотрели ряд медицинских учреждений города. Нижегородским медикам по тем временам было чем гордиться. В Нижнем Новгороде работали пять больниц, семь амбулаторий, четыре частные лечебницы, два родильных приюта. Некоторые были построены с благотворительной целью на средства состоятельных горожан. Особенно поразили И.И. Мечникова и членов экспедиции хирургический корпус губернской земской больницы и земский приют подкидышей — его оборудование, по сохранившимся откликам гостей, «стояло намного выше, чем в Париже», и в провинциальном городе они не ожидали встретить такого. Представители города были довольны, что члены международной экспедиции дали высокую оценку лечебного и санитарного состояния городских больниц.

Интересно будет заметить, что везде Илья Ильич подробно расспрашивал о работе учреждений и по мере необходимости давал консультации. В частности, он отметил: «...особенно ценно то, что у вас открыты бесплатные амбулаторные приемы для бедного населения силами нижегородской врачебной общественности. Это вы нигде не встретите в Европе».

В заключение гости посетили ветеринарно-бактериологическую станцию — первое подобное земское учреждение в России. Члены экспедиции Э. Бюрне и И.И. Шукевич осмотрели городскую скотобойню и музей при ней.

По случаю приезда международной экспедиции Нижегородское общество врачей во главе с Тимофеем Михайловичем Рожанским совместно с представителями городского самоуправления провели торжественное заседание в стенах Городской думы.

При входе в здание И.И. Мечникова и его спутников встретил городской голова Нижнего Новгорода Иван Васильевич Богоявленский. Супруге ученого О.Н. Мечниковой был вручен букет цветов. Обращаясь к И.И. Мечникову, И.В. Богоявленский отметил: «...из далекой Франции, от народа, близкого нам по

духу, прибыли желанные гости во главе с известным всему цивилизованному миру И.И. Мечниковым». Далее, указав на научные заслуги ученого, он высказал «надежду, что экспедиции под руководством И.И. Мечникова удастся открыть действие, пути распространения и средства борьбы со страшными врагами человечества — туберкулезом и чумой».

Было подано шампанское. И.В. Богоявленский предложил тост за здоровье И.И. Мечникова и его славных сотрудников. Тост единодушно был принят криками «ура».

На заседании выступили: Т.М. Рожанский, П.Н. Михалкин, А.А. Остафьев. Речь на французском языке сказал доктор С.Г. Поляк.

В ответном слове к участникам торжественного заседания И.И. Мечников осветил задачи экспедиции, рассказал о поисках ученых в борьбе с чумой и туберкулезом. Илья Ильич очень тепло отозвался о своих спутниках и отметил, что все они готовы к трудностям, ожидающим их в предстоящей работе.

На заседании выступил один из ближайших учеников И.И. Мечникова — Этьен Бюрне. В частности, он выразил желание и впредь принимать участие в научных экспедициях в России и поблагодарил за теплый прием, оказанный им.

Небезынтересно будет отметить, что каждое выступление сопровождалось аплодисментами. Мероприятие прошло в творческой и доброжелательной обстановке. После этого гостей пригласили в совещательную комнату, где угостили чаем.

Всем членам экспедиции от города были преподнесены альбомы с видами Нижнего Новгорода. На альбоме И.И. Мечникову написано: «Глубокоуважаемому Илье Ильичу Мечникову. На память посещения Н.Новгорода от председателя городской санитарной комиссии П. Михалкина». Надпись была сделана и в альбоме О.Н. Мечниковой, которая с особенным восхищением отозвалась о видах Нижнего Новгорода.

Затем в гербовом зале Городской думы под картиной художника Константина Егоровича Маковского «Воззвание Минина к нижегородцам в 1611 году» участники экспедиции сфотографировались вместе с членами Общества нижегородских врачей и представителями г. Нижнего Новгорода и губернии: городским головой Иваном Васильевичем Богоявленским, председателем уездной городской управы и предводителем нижегородского дворянства Александром Александровичем Остафьевым, членом губернской земской управы Алексеем Николаевичем Званцевым и др. Снимал известный нижегородский фотограф Максим Петрович Дмитриев.

Среди врачей — участников незабываемой встречи, запечатленных на групповой фотографии Дмитриевым, были:

- Тимофей Михайлович Рожанский, заведующий

дермато-венерологическим отделением Нижегородской губернской земской больницы. Возглавлял губернскую комиссию по борьбе с венерическими болезнями, занимался проблемами диагностики и лечения проказы. Один из ведущих лепрологов в России. Из личных средств платил стипендии 16 студентам Казанского и Московского университетов. За бескорыстие и готовность оказать помощь любому пациенту его называли «доктор бедных». Председатель Нижегородского общества врачей (1910–1915), разработал новый устав Общества. Дослужился до коллежского советника (гражданский чин VI класса в Табели о рангах; соответствовал чинам армейского полковника и флотского капитана I ранга).

- Петр Георгиевич Аврамов, доктор медицины, врач Московско-Казанской железной дороги и нижегородского Владимирского реального училища. Товарищ (заместитель) председателя Общества нижегородских врачей. Дослужился до статского советника (гражданский чин V класса в Табели о рангах; соответствовал должностям вице-директора департамента, вице-губернатора, председателя казенной палаты, а также военным чинам бригадира и капитан-командора флота). Будущий первый декан медицинского факультета Нижегородского государственного университета (1920–1924), заведующий кафедрой госпитальной терапевтической клиники (1924–1928).

- Михаил Константинович Медовщиков, земский врач и педиатр. Участвовал в строительстве больницы в с. Павлово Горбатовского уезда Нижегородской губернии (построена на добровольные пожертвования). Его усилиями удалось добиться бесплатного медицинского обслуживания в уезде. Консультант при строительстве Нижегородского детского приюта губернского земства для подкидышей и сирот на 100 мест на улице Мартыновской (ныне улица Семашко, где сейчас расположен Институт педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России).

- Александр Саввич Пальмов, заведующий Нижегородским детским приютом губернского земства (1909–1911), путем коренных преобразований добился значительного снижения детской смертности в приюте. Талантливый организатор, принимал активное участие в организации детских учреждений и подготовке педиатрических кадров в Нижнем Новгороде (Горьком) и Горьковской области. Преподавал на медицинском факультете Нижегородского государственного университета, читал доцентский курс по педиатрии (1927–1929). В советское время был удостоен почетных званий Заслуженного врача РСФСР и Героя Труда.

- Петр Николаевич Михалкин, старший врач Нижегородской губернской земской больницы, председатель городской санитарной комиссии. Оказал большое влияние на развитие хирургии и рентгенологии в Нижегородском крае. Дослужился до статского со-

ветника (гражданский чин V класса в Табели о рангах; соответствовал должностям вице-директора департамента, вице-губернатора, председателя казенной палаты, а также военным чинам бригадира и капитан-командора флота). После организации медицинского факультета в Нижегородском государственном университете возглавлял кафедры: общей хирургии, или, как ее раньше называли, пропедевтики хирургических болезней (1920–1922), и госпитальной хирургии (1922–1927). Был профессором.

- Семен Николаевич Зененко, заведующий глазным отделением Нижегородской губернской земской больницы. Директор Нижегородского Александровского дворянского банка, затем председатель правления этого банка. Дослужился до действительного статского советника (гражданский чин IV класса в Табели о рангах; соответствовал чинам армейского генерал-майора контр-адмирала на флоте).

- Владимир Николаевич Золотницкий, врач, специалист по вопросам туберкулеза, краевед, журналист. Принимал активное участие в борьбе с голодом и эпидемиями тифа, цинги, холеры. Лечил писателя Алексея Максимовича Горького и стал его первым биографом. Своей общественной деятельностью заметно повлиял на развитие медицинской мысли в Нижегородском крае. Автор научно-популярных работ по медицине. Печатался в «Русском богатстве», «Враче», «Нижегородском листке», «Волгаре», «Врачебной газете», «Утре России». Основал нижегородскую школу фтизиатров, по его предложению и при активном содействии был построен противотуберкулезный санаторий в с. Желнино Балахнинского уезда Нижегородской губернии. Преподавал на кафедре частной патологии и терапии медицинского факультета Нижегородского государственного университета (1920–1929).

- Нестор Иванович Иванов, старший санитарный врач Нижнего Новгорода (1905–1919). Автор книги «Краткий очерк холерных эпидемий в Н. Новгороде 1892, 1893, 1894 и 1907 гг.» (1908). В июне 1918 г. при организации медико-санитарного отдела при Нижегородской городской советской управе (с осени того же года — Исполком городского Совета рабочих и солдатских депутатов) был назначен его руководителем.

- Николай Алексеевич Грацианов, доктор медицины, санитарный врач. Пропагандировал передовые методы лечения туберкулеза. В 1903 г. основал санаторий «Старая Пустынь» в Арзамасском уезде для девочек, больных туберкулезом, из бедных семей. С 1900 г. — бессменный председатель секции гигиены воспитания и образования Нижегородского отдела «Русского Общества охранения народного здравия», занимавшейся организацией библиотек для бедных детей, зимой — бесплатного катка. Входил в ближайшее окружение А.М. Горького. Был лечащим врачом нижегородского губернатора П.Ф. Унтербергера.

• Владимир Яковлевич Кокосов, врач и писатель. В отставку вышел, служа в Нижнем Новгороде, в 1907 г. по причине «предельности возраста» (62 года). Занимался исключительно литературным трудом. Его рассказы публиковались в журналах «Русское богатство», «Трудовой путь», «Народная весть», «Русские Ведомости», «Нива», газетах, в том числе и местных, нижегородских («Нижегородском листке» и др.).

• Иван Иванович Сенюткин в качестве военного врача участвовал в русско-японской войне в 1905 г., затем увлекся патологической анатомией, в частности краевой патологией. Будущий организатор патологоанатомической службы Нижнего Новгорода. Член медицинской факультативной группы Нижегородского государственного университета (НГУ) (1919). С его именем связано открытие кафедры патанатомии на медицинском факультете НГУ. Один из активных организаторов Горьковского государственного медицинского института.

• Александр Николаевич Алелеков, доктор медицины, библиограф, журналист. В 1895–1896 гг. прошел специализацию по неврологии и психиатрии за границей. Выступил в прессе с резкой критикой книги В.В. Вересаева «Записки врача». Автор работ по истории медицины, проблемам старения, рентгенологии, нервной системы и психофизиологии. С 1908 г. действительный член Нижегородской ученой архивной комиссии (НГУАК), председатель ее библиотечного комитета. В будущем один из организаторов медицинского факультета НГУ.

• Соломон Григорьевич Поляк, доктор медицины, прозектор, заведующий лабораторией Нижегородской губернской земской больницы. Прошел стажировку в Париже и работал в Институте Пастера. Дослужился до статского советника (гражданский чин V класса в Табели о рангах; соответствовал должностям вице-директора департамента, вице-губернатора, председателя казенной палаты, а также военным чинам бригадира и капитан-командора флота).

А далее на Флечной пристани их ждал пароход «Достоевский» общества «Самолет», на котором экспедиция должна была направиться в Астрахань. Для И.И. Мечникова и его супруги была отведена двухместная каюта № 17 первого класса.

Общество нижегородских врачей отправило телеграмму директору Института Пастера Эмилю Ру: *«Собравшиеся для чествования профессора Мечникова и других членов научной экспедиции при проезде их через Нижний Новгород представители города и члены общества врачей шлют сердечные приветствия и наилучшие пожелания доктору Ру, директору Пастеровского института, великому ученому и одному из благодетелей страждущего человечества. Городской голова И.В. Богоявленский, председатель о-ва врачей Т.М. Рожанский»*.

24 мая 1911 г. председателю Общества Тимофею Михайловичу Рожанскому пришла ответная телеграмма из Парижа: *«Господину председателю Общества врачей в Нижнем Новгороде. Господин председатель, я только что получил Вашу телеграмму и спешу высказать Вам, до какой степени мои товарищи и я тронуты приемом, оказанным профессору Мечникову и его товарищам. Прошу вас, передайте нашу благодарность представителям города и членам медицинского Общества. Чувства, которые Вы выражаете от их имени по отношению к институту Пастера, являются в то же время нашими чувствами по отношению к русскому врачебному сословию, с которым мы так тесно связаны во многих отношениях. Примите, господин председатель, выражение моего совершенного уважения. Эмиль Ру»*.

В этот же день состоялось очередное заседание Общества нижегородских врачей. Председатель Т.М. Рожанский сообщил о полученной ответной телеграмме из Парижа от директора Института Пастера профессора Э. Ру. Членам Общества была показана групповая фотография, снятая в гербовом зале Городской думы М.П. Дмитриевым 11 мая 1911 г. Было принято решение послать один такой снимок И.И. Мечникову в Париж. А все желающие могли приобрести фотографию на память.

И.И. Мечников в Россию больше не приезжал. 19 октября 1913 г. Илья Ильич перенес тяжелый сердечный приступ. В конце ноября 1915 г. он простудился, заболел инфлюэнцией, вскоре появилось осложнение — приступы сердечной астмы. 16 июля 1916 г. ученый умер.

Смерть Ильи Ильича Мечникова не прошла незамеченной для мировой общественности. В адрес Института Пастера были направлены личные и коллективные соболезнования в связи с уходом из жизни ученого из многих стран мира, в том числе и из России. Нижегородская периодическая пресса также отозвалась на смерть И.И. Мечникова. Так, известный публицист, журналист В.Е. Чешихин-Ветринский в «Нижегородском листке» от 4 июля 1916 г. опубликовал некролог, где написал о заслугах ученого перед мировой наукой, вспомнил его приезд в наш город: *«...Вероятно, многие нижегородцы еще помнят живое и симпатичное впечатление, какое производил этот необыкновенный человек и ученый всю своей личностью и свежестью не по-старчески деятельного ума. Смерть Мечникова, конечно, крупная потеря для науки. Это потеря в особенности и для России, которая имеет все основания гордиться, что такой ум был русским по крови»*.

В 1954 г. в фонд Горьковской областной библиотеки (ныне Нижегородская государственная областная универсальная научная библиотека, НГОУНБ) была передана библиотека профессора Горьковского государственного медицинского института им. С.М. Ки-

рова, известного специалиста в области гигиены и санитарии Льва Борисовича Грановского. В ней много книг о врачах, труды известных деятелей медицины. Среди них и прижизненные издания И.И. Мечникова: «Иммунитет» (СПб., 1898), «Невосприимчивость в инфекционных болезнях» (СПб., 1903), «Этюды оптимизма» (М., 1907), «Основатели современной медицины. Пастер–Листер–Кох» (М., 1915). В фонде отдела редких книг и рукописей НГОУНБ хранится диссертация И.И. Мечникова для получения степени магистра зоологии «История эмбрионального развития *Sepioida*» (СПб., 1867).

Завершить статью нам хотелось словами академика Н.Ф. Гамалея: «*Пройдут десятки лет, человечество научится побеждать рак, проказу и многие другие неизлечимые сейчас болезни, и люди всегда будут с благодарностью вспоминать светлое имя великого русского естествоиспытателя И.И. Мечникова, который положил блестящее начало делу борьбы за здоровье человека*».

История жизни и научного творчества Ильи Ильича Мечникова интересна и поучительна во многих отношениях. Поэтому неудивительно, что до сих пор его имя не сходит со страниц мировой научной литературы. Проблемы, над которыми работал ученый, и в наши дни остаются вполне актуальными.

В честь И.И. Мечникова названа улица в Нижнем Новгороде, которая находится в Московском районе.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Агеева С. Случайный гость. *Нижегородский рабочий* 1992; 1 октября: 7.
2. 90 лет НижГМА. *Нижегородские научные медицинские школы: история и современность*. Под общ. ред. проф. В.В. Шкарина. Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2012; с. 218.

3. Дмитриева В.И.И. Мечников в Нижнем. *Горьковский рабочий* 1965; 113(15 мая): 3.

4. И.И. Мечников в Н. Новгороде. В кн.: *Сведения Медико-Санитарного бюро Нижегородского губернского земства* 1911; 5: 37–38.

5. И.И. Мечников: [некролог]. *Нижегородский листок* 1916; 180(4 июля): 3.

6. К встрече И.И. Мечникова. *Нижегородский листок* 1911; 125(11 мая): 2.

7. Клеменова И.А., Чижова Е.А. Достоин памяти потомков. Т.М. Рожанский. *Медицинский альманах* 2020; 3(64): 116–119.

8. Макаров И.А. В кн.: *Нижний Новгород. Имена из архивных папок. 1221–1917 гг.: биографический справочник*. Н. Новгород: НОВО; 2011; с. 168–170.

9. Мечникова улица. В кн.: *Московский район — часть Нижнего Новгорода: путеводитель*. [Авт. текста Т. Кучерова, О. Наумова; ред. и сост. О. Наумова]. Н. Новгород: Кварц; 2004; с. 41–44.

10. Профессор И.И. Мечников в Нижнем. *Нижегородская земская газета* 1911; 19(19 мая): 524.

11. Собрание общества врачей. *Нижегородский листок* 1911; 139(25 мая): 3.

12. Шкарин В.В., Саперкин Н.В., Сергеева А.В. *Инфекции. История трагедий и побед: монография*. Н. Новгород: Ремедиум Приволжья; 2014; с. 353–355.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е.А. Чижова, зав. учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Н.А. Кустова, зав. сектором отдела редких книг и рукописей (Музей книги) Нижегородской универсальной научной библиотеки им. В.И. Ленина (НГОУНБ).

Для контактов:

Чижова Елена Александровна, e-mail: chizhova_e@pimunn.net



**МЕДИЦИНСКИЙ
АЛЬМАНАХ**
www.medalmanac.ru