НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

МЕДИЦИНА

№ 2 (30), 2020

страницы 1-126

№2 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Чупров А. Д., Ким С. М., Коршунова Н. В., Фоменко А. В., Кувайцева Ю. С., Рывкин И. С.
Эффективность применения комплексной терапии в лечении частичной атрофии зрительного нерва различного генеза 1

Бельдиев С. Н., Егорова И. В., Кононова А. Г., Медведева И. В., Платонов Д. Ю., Колбасников С. В.
Мифы о лекарственных взаимодействиях Джозамицина 10

Андреевская С. Г., Шевлягина Н. В., Псеунова Д. Р.
Изменения морфологии S. aureus в условиях их культивирования в присутствии антибактериальных препаратов 31

Гельман В. Я., Дохов М. А.
Проблемы развития домашнего мониторинга состояния здоровья 50

Коваленко Н. М., Михайлов Д. А.
Ресурсный потенциал санаторно-курортных технологий 61

Быков Ю. В., Батурин В. А., Углова Т. А.
Оценка уровней аутоантител к NMDA и дофаминовым рецепторам у детей больных сахарным диабетом I типа в зависимости от тяжести течения заболевания 73

Аглиуллин Д. Р., Хасанова Г. Р., Абдулаева Э. А., Кагирова Л. Р.
Факторы риска центральной серозной хориоретинопатии: исследование «случай-контроль» 81

Синода В. А., Жмакин И. А., Кудрич Л. А., Васильев П. В., Баканов К. Б., Кузнецова А. М.
Основные результаты деятельности по улучшению состояния среды обитания и защите населения Тверской области от коревой инфекции 94

Пищита А. Н., Задворная О. Л., Фадеева Е. И.
Государственно-частное партнерство в системе обязательного медицинского страхования в Российской Федерации 108

Тверская С. С.
Литературное описание аддисоновой болезни (по рассказу И.С. Тургенева «Живые мощи») 117

fsmj.ru
FREE SCIENTIFIC MEDICAL JOURNAL

ISSN 2308-9113

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание
с открытым доступом

№ 2, 2020

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС77-52280 от 25 декабря 2012 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Адрес издания в сети Интернет: fsmj.ru

Эффективность применения комплексной терапии в лечении частичной атрофии зрительного нерва различного генеза

Чупров А. Д.
профессор, д.м.н., директор

Ким С. М.
врач-офтальмолог, заведующая, 4 офтальмологическое отделение

Коршунова Н. В.
врач-офтальмолог

Фоменко А. В.
врач-офтальмолог

Кувайцева Ю. С.
врач-офтальмолог

Рывкин И. С.
врач-анестезиолог

Оренбургский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургии глаза» им. акад. С.Н.Федорова» МЗ РФ, г. Оренбург, Россия

Автор для корреспонденции: *Фоменко Анна Владимировна,* ***e-mail:*** *nauka@mail.ofmntk.ru*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Аннотация

Одним из перспективных методов лечения частичной атрофии зрительного нерва являются инъекции лекарственных средств в регионарные зоны. Данная терапия подразумевает введение лекарственных средств в регион микроциркуляции на стороне пораженного органа, в область, соответствующую топографической проекции лимфатического узла. **Цель:** Оценить эффективность лечения частичной атрофии зрительного нерва различного генеза с помощью регионарной комбинированной терапии. **Материал и методы:** Комплексную терапию применяли в условиях стационара ОФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» МЗ РФ при лечении 38 пациентов (38 глаз) с диагнозом ЧАЗН различного генеза. Пациенты были разделены на две группы: I группа (27 глаз) с диагнозом ЧАЗН глаукомного генеза, II группа (11 глаз) с диагнозом ЧАЗН смешанного генеза. Всем пациентам до и после лечения проводили стандартное офтальмологическое обследование, а также оптическую когерентную томографию (ОКТ). Параметры диска зрительного нерва (ДЗН) оценивались на ретинальном томографе Cirrus 5000 фирмы Carl Zeiss Meditec Inc. (Германия). **Результаты:** После проведения комплексного лечения с применением инъекций в крылонебную ямку и субмастоидальную область, у пациентов I группы через 12 мес. от начала лечения, кратностью 2 раза в год отмечено повышение остроты зрения на 0.1-0.2, уменьшение количества относительных скотом на 13%, отмечается стабильность толщины слоя нервных волокон и экскавации ДЗН. Суммарное поле зрения расширилось до 220-335. У пациентов II группы через 12 мес. от начала лечения, кратностью 2 раза в год отмечено повышение остроты зрения на 0,1-0,3, уменьшение количества относительных скотом на 9%, отмечается стабильность толщины слоя нервных волокон и экскавации ДЗН. Суммарное поле зрения после лечения расширилось до 310-450. **Заключение.** Применение комплексной терапии в лечении пациентов с ЧАЗН различного генеза оказывает положительное влияние на зрительные функции.

Ключевые слова: комбинированная терапия, глаукомная нейрооптикопатия, частичная атрофия, зрительный нерв

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-1-9

Для цитирования: Чупров А. Д., Ким С. М., Коршунова Н. В., Фоменко А. В., Кувайцева Ю. С., Рывкин И. С. Эффективность применения комплексной терапии в лечении частичной атрофии зрительного нерва различного генеза. *Медицина* 2020; 8(2): 1-9.

Введение

Частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН) – это тяжелая патология органа зрения, которая относится к одной из наиболее распространенных патологий заднего отрезка глаза. С каждым годом отметается рост инвалидности при данной патологии, поэтому проблема выбора тактики лечения ЧАЗН на данный момент актуальна [1,3].

С точки зрения этиологии выделяют ЧАЗН глаукомного, сосудистого, постинтоксикационного, посттравматического генеза [2,4].

Современные методы лечения пациентов с ЧАЗН предусматривают комплексный подход к терапии и направлены на улучшение проводимости и микроциркуляции, улучшение тканевого метаболизма [5,6]. Фармакотерапия в данном случае дает возможность оказывать воздействие на различные составляющие патогенеза ЧАЗН, поэтому большинство методик основано на применении лекарственных средств.

В качестве медикаментозной терапии в лечении используются препараты следующих групп: вазодилататоры, ноотропные препараты, пептидные биорегуляторы, ангио- и ретинопротекторы, ферменты, антиоксиданты [7].

При лечении дистрофических заболеваний заднего отдела глаза лекарственные вещества вводятся парабульбарно. Недостатками данного метода является: продолжительный срок лечения, возможность повреждения тканей глаза инъекционной иглой, медленная скорость всасывания лекарственного вещества.

Поэтому одним из перспективных методов лечения частичной атрофии зрительного нерва является инъекции лекарственных средств в регионарные зоны. Данная терапия подразумевает введение лекарственных средств в регион микроциркуляции на стороне пораженного органа, в область, соответствующую топографической проекции лимфатического узла [8,9]. При данном способе доставки лекарств происходит улучшение микроциркуляции, увеличение регионарной концентрации лекарственных веществ, снижение общей лекарственной нагрузки на организм, уменьшение объема и концентрации вводимого вещества [10]. Сначала вводят стимулятор движения лимфы, а затем препарат, обладающий потенциирующим эффектом к основному лекарственному веществу. Лимфотропные инъекции делают ежедневно в течение 4-6 дней, повтор курса лечения назначают через 5-6 месяцев [11,12,13,14].

Цель

Оценить эффективность лечения частичной атрофии зрительного нерва различного генеза с применением регионарной комбинированной терапии на базе Оренбургского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова.

Материалы и методы

Комплексную терапию применяли в условиях стационара ОФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» МЗ РФ при лечении 38 пациентов (38 глаз) с диагнозом частичная атрофия зрительного нерва различного генеза.

Пациенты были разделены на две группы: I группа (27 глаз) – с диагнозом ЧАЗН глаукомного генеза; II группа (11 глаз) – с диагнозом ЧАЗН смешанного генеза.

Степень пигментации структур угла передней камеры (УПК) – 2-3. Возраст варьировал от 49 до 81 лет. Средний возраст – 65±16, мужчин – 26 (68,4%), женщин – 12 (31,6%). Срок наблюдения – 12 месяцев. Уровень ВГД (по Маклакову) составлял от 17 до 24 мм рт.ст. (средний уровень ВГД – 20,5±3,5 мм рт.ст.).

У пациентов первой группы (27 глаз) отмечалось суммарное сужение полей зрения от 150 до 320. Острота зрения варьировала от 0,02 до 0,6. Изменения в структуре диска зрительного нерва (ДЗН): истончение перипапиллярных нервных волокон, расширение экскавации ДЗН по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) отмечались во всех глазах.

У пациентов второй группы (11 глаз) отмечалось суммарное сужение полей зрения от 260 до 410. Острота зрения варьировала от 0,1 до 0,5. Изменения в структуре ДЗН: истончение перипапиллярных нервных волокон, расширение экскавации ДЗН по данным ОКТ отмечались во всех глазах.

Всем пациентам до и после лечения проводили стандартное офтальмологическое обследование, а также ОКТ. Параметры ДЗН оценивались на ретинальном томографе Cirrus 5000 фирмы Carl Zeiss Meditec (Германия).

Все пациенты получали лимфостимулирующие крылонебные и субмастоидальные инъекции по следующей методике.

Крылонебные и субмастоидальные инъекции выполняют поочередно на правой или левой стороне лица, с временным интервалом в 22-24 часа, курсом 4-6 инъекций, что обеспечивает быстрое поступление и накопление лекарственных веществ в лимфатическом регионе.

Техника выполнения крылонебных инъекций: введение иглы осуществляется непосредственно под скуловой дугой, отступив на половину расстояния между козелком уха и краем орбиты, данная область соответствует топографической проекции переднеушного лимфатического узла, осуществляют введение 0,5-1,0 мл лекарственной смеси, затем меняют угол направления иглы на 30 градусов, продвигают иглу мимо крыловидных отростков основной кости на глубину 3,5-4,0 см, попадая в крылонебную ямку и после проведения аспирационной пробы осуществляют введение лекарственной смеси.

Техника выполнения субмастоидальных инъекций: отступив 1,5-2 см от субмастоидального отростка вниз и латеральней, производят вкол иглой и после проведения аспирационной пробы осуществляют введение лекарственной смеси в мягкие ткани.

В качестве лекарственной смеси использовали состав, включающий пептидные биорегуляторы Кортексин 10 мг и Ретиналамин 5 мг, лимфостимулятор Наропин 7,5 мг.

Все пациенты перенесли комплексную терапию без осложнений. Статистическая обработка результатов исследования включала подсчет среднего арифметического значения и стандартного отклонения арифметического значения.

Результаты и их обсуждение

После проведения комплексного лечения с применением инъекций в крылонебную ямку и субмастоидальную область, у пациентов I группы с ЧАЗН глаукоматозного генеза через 12 мес. от начала лечения, кратностью 2 раза в год, отмечено повышение остроты зрения на 0.1-0.2, уменьшение количества относительных скотом на 13%, отмечается стабильность толщины слоя нервных волокон и экскавации ДЗН. Суммарное поле зрения расширилось до 220-335.

У пациентов II группы с ЧАЗН смешанного генеза через 12 мес. от начала лечения, кратностью 2 раза в год, отмечено повышение остроты зрения на 0,1-0,3, уменьшение количества относительных скотом на 9%, отмечается стабильность толщины слоя нервных волокон и экскавации ДЗН. Суммарное поле зрения после лечения расширилось до 310-450.

Динамические изменения остроты зрения представлены в таблице 1 и рисунке 1, динамические изменения суммарного поля зрения представлены в таблице 2 и на рисунке 2.

Таблица 1. Данные по остроте зрения у пациентов до и после лечения

Группа	Исходные функции	После лечения
I (27 глаз)	0.02-0.6	0.06-0.7
II (11 глаз)	0.1-0.5	0.2-0.8

Рис.1. Динамические изменения остроты зрения

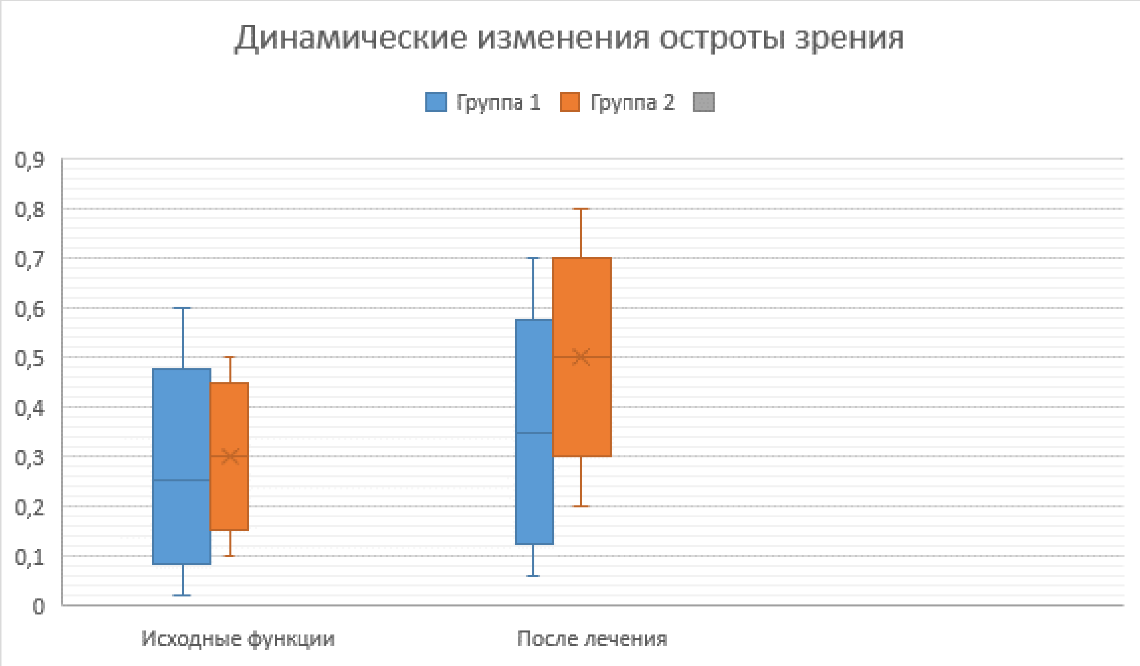
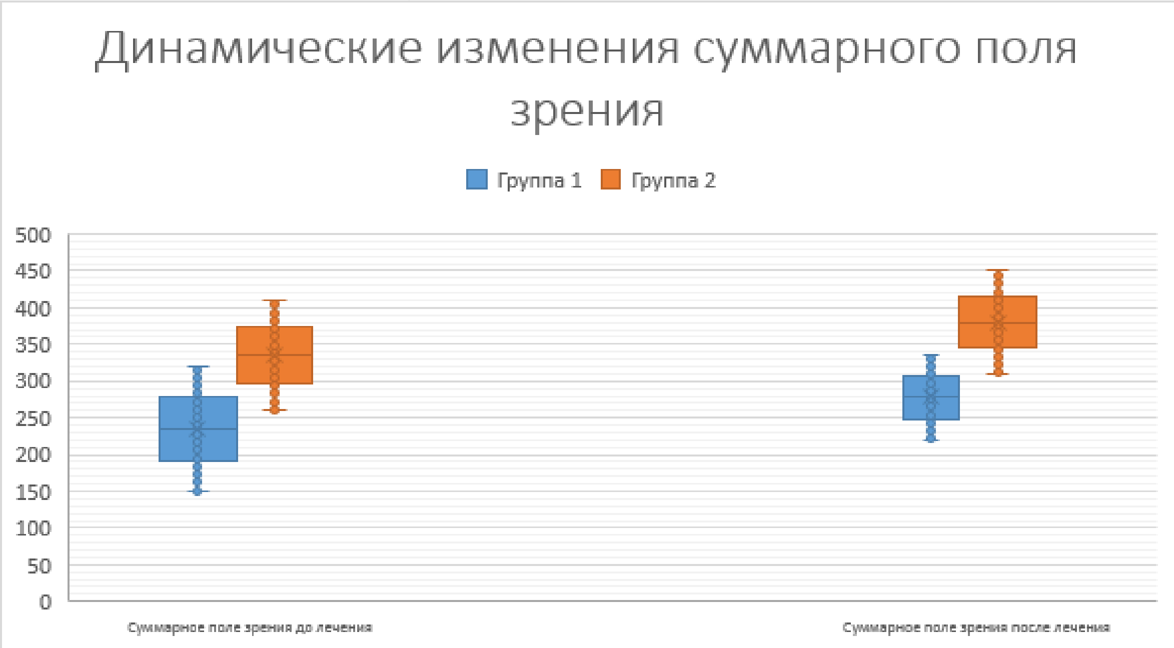


Таблица 2. Изменение суммарного поля зрения до и после лечения

Группа	Суммарное поле зрения до лечения	Суммарное поле зрения после лечения
I (27 глаз)	150-320	220-335
II (11 глаз)	260-410	310-450

Рис.2. Динамические изменения суммарного поля зрения



ISSN 2308-9113

В течение всего периода наблюдения (12 мес.) состояние зрительных функций оставалось стабильным у большинства пациентов: в 81% случаев у пациентов I группы и в 86% у пациентов II группы.

У пациентов I группы снижение зрительных функций было связано с несоблюдением режима гипотензивных препаратов. По данным компьютерной периметрии, количество абсолютных скотом в I группе уменьшилось в 16 глазах (59,2%), число относительных скотом 1 и 2-го уровня уменьшилось во всех глазах (27) данной группы.

Во II группе число абсолютных скотом уменьшилось в 6 глазах (54,5%), а число относительных скотом 1 и 2-го уровня снизилось во всех глазах (100%) данной группы.

По данным оптической когерентной томографии мы оценивали RNFL (среднюю толщину слоя нервных волокон). По данным ОКТ показатели RNFL у пациентов I группы до лечения составили 70,04±0,01 мкм, после лечения – 71,07±0,01 мкм. У пациентов II группы RNFL составил 71,09±0,01 и 72,04±0,01 мкм до и после лечения соответственно.

Стабилизация зрительных функций, данных периметрии, тонометрии, ОКТ зрительного нерва подтверждает благоприятное течение процесса у пациентов обеих групп.

Выводы

Применение комплексной терапии в лечении пациентов с частичной атрофией зрительного нерва различного генеза оказывает положительное влияние на зрительные функции.

При регулярном проведении комбинированной терапии (2 курса в год) и стабильном внутриглазном давлении у пациентов с ЧАЗН отмечается повышение остроты зрения в 83,5% случаев, стабильность полей зрения во всех случаях, неизменная картина ДЗН по данным ОКТ наблюдается в 73,4% случаев.

Включение инъекций препаратов в регион микроциркуляции в комплексном лечении больных с патологией зрительного нерва является важным и эффективным звеном в реабилитации и сохранении зрительных функций у данной категории пациентов.

Данный метод введения лекарственных препаратов является перспективным направлением в нейроретинопротективном лечении при частичной атрофии зрительного нерва различного генеза.

Литература

1. Братко В.И., Черных В.В., Кулаков А.В. Способ лечения атрофии зрительного нерва сосудистого генеза. Патент РФ № 2452436 от 31.01.2011

2. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Выренков Ю.Е. Руководство по клинической лимфологии. М: Российская медицинская академия последипломного образования, 2001. 157 с.

3. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М.: МЕД пресс-информ, 2006. 136 с.

4. Либман Е.С. Инвалидность вследствие нарушения зрения в России. V Российский общенациональный офтальмологический форум (Москва, 2012 г.). Москва, 2012. Том 2. С. 797-798.

5. Линник Л.Ф., Оглезнева О.К., Соколовская Т.В. Комплексный подход к лечению глаукомной оптической нейропатии. Современные технологии в лечении глаукомы. "Федоровские чтения" (Москва, 2003). Москва, 2003. С. 285-289.

6. Морозов В.И., Яковлев А.А. Заболевания зрительного пути. Клиника. Диагностика. Лечение. М.: Бином, 2010. 650 с.

7. Нестеров А.П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения.*Клиническая офтальмология* 2000; (1): 4-5.

8. Патология лимфатической системы и лимфатическая система при патологии. В кн.: Патология. В 2-х томах. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 236-263.

9. Сахнов С.Н., Соголовская Е.Е., Заболотный А.Г. Применение нейропротекторов кортексина и ретиналамина в терапии глаукомной атрофии зрительного нерва. "Глаукома: реальность и перспективы" (Москва, 2008). Москва, 2008. Ч.I. С.266-268.

10. Тахчиди Х.П., Иойлева Е.Э., Дугинов А.Г., Зеленцов С.Н. Клинико-функциональные результаты комбинировнного метода лечения атрофии зрительного нерва.*Офтальмохирургия* 2009; (3): 25-30.

11. Терещенко А.Е. Сравнительная оценка эффективности эндолимфатического и в/м способов введения антибиотиков в комплексном лечении больных с флегмонами челюстно-лицевой области. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. М., 2000. 18 с.

12. Черных В.В., Братко В.И., Лысиков А.Г., Трунов А.Н. Влияние эфферентных и лимфотропных технологий на течение патологического процесса при диабетической ретинопатии. *Офтальмохирургия* 2008; (3): 4-7.

13. Шигина Н.А. Клинико-экспериментальное обоснование системы лечебных мероприятий при атрофии зрительного нерва. Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. Москва, 2003. 48 с.

14. Шурупова Н.Б., Алешаев М.И. Способ лимфотропной терапии больных открытоугольной глаукомой с нормализованным давлением. Патент РФ № 2212211 от 20.09.2003.

Complex Therapy Response in Treatment of Partial Optic Atrophy of Various Origins

Chuprov A. D.
Doctor of Medicine, Professor, Director

Kim S. M
Ophthalmologist, Head, 4th Ophthalmological Department

Korshunova N. V.
Ophthalmologist

Fomenko A. V.
Ophthalmologist

Kuvaitseva Y. S.
Ophthalmologist

Ryvkin I. S.
Anesthesiologist

Orenburg branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

Corresponding Author: *Fomenko Anna Vladimirovna,* ***e-mail:*** *nauka@mail.ofmntk.ru.*
Funding. *The study had no sponsorship.*
Conflict of interest. *None declared.*

Abstract

Regional drugs injection is a promising method of partial optic atrophy treatment. The therapy involves the introduction of drugs into the microcirculation region on the side of the affected organ, in the area corresponding to the topographic projection of the lymph node. **Purpose:** To evaluate the effectiveness of treatment of partial optic atrophy of various origins using regional combination therapy. **Material and Methods:** Complex therapy was applied in hospital environment of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution in treatment of 38 patients (38 eyes) with partial optic atrophy of various origins. The patients were divided into two groups: group I (27 eyes), diagnosed with partial optic atrophy of glaucomatous origin, group II (11 eyes), diagnosed with partial optic atrophy of mixed genesis. Before and after treatment, all the patients passed standard ophthalmological examination, as well as optical coherence tomography (OCT).The parameters of the optic disk were assessed using Cirrus 5000 retinal tomograph by Carl Zeiss Meditecinc (Germany). **Results**: After 12 months of complex treatment, administered 2 times a year and included injections in the pterygopalatine fossa and submastoid region, in patients of group I the following indices were registered: an increase in visual acuity by 0.1-0.2, a decrease in relative scotoma number by13%, stability of the nerve fiber layer thickness and excavation of the optic disc. Total visual field expanded up to 220-335. After 12 months of treatment, administered 2 times a year in patients of group II the following indices were registered: an increase in visual acuity by 0.1-0.3, a decrease in relative scotoma number by 9%, stability of the nerve fiber layer thickness and excavation of the optic disc. The total visual field after treatment expanded up to 310-450. **Conclusion:** the application of complex therapy in treatment of patients with partial optic atrophy of various origins has positive effect on visual function.

Keywords: combination therapy, glaucoma neuroopticopathy, partial atrophy, optic nerve.

References

1. Bratko V.I., Chernyh V.V., Kulakov A.V. Sposob lechenija atrofii zritel'nogo nerva sosudistogo geneza. [A method for treatment of optic atrophy of vascular origin]. Patent of the Russian Federation No 2452436, January 31st, 2011. (In Russ.)

2. Efimenko N.A., Chernehovskaja N.E., Vyrenkov J.E. Rukovodstvo po klinicheskoy limfologii [Clinical lymphology guide] Moscow: Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2001. (In Russ.)

3. Kurysheva N.I. Glaukomnaya opticheskaya neyropatiya [Glaucoma optic neuropathy]. Moscow: MED press-inform, 2006. (In Russ.)

4. Libman E.S. Invalidnost' vsledstvie narusheniya zreniya v Rossii. V Rossiyskiy obshchenatsional'nyy oftal'mologicheskiy forum [Disability due to visual impairment in Russia. V Russian nationwide forum. Collection of scientific works] 2012; 2: 797-798. (In Russ.)

5. Linnik L.F., Oglezneva O.K., Sokolovskaya T.V. Kompleksnyy podkhod k lecheniyu glaukomnoy opticheskoy neyropatii. Sovremennye tekhnologii v lechenii glaukomy. "Fedorovskie chteniya" [An integrated approach to the treatment of glaucoma optic neuropathy. Modern technologies in treatment of glaucoma. Scientific and practical. conf. "Fyodorovskie chteniya"] 2003: 285-289. (In Russ.)

6. Morozov V.I., Yakovleva A.A. Zabolevaniya zritel'nogo puti. Klinika. Diagnostika. Lechenie. [Optic tract diseases. Clinical picture. Diagnostics. Treatment]. Moscow: Binom, 2010. (In Russ.)

7. Nesterov A.P. Pervichnaya otkrytougol'naya glaukoma: patogenez i printsipy lecheniya [Primary open-angle glaucoma: pathogenesis and treatment principles] Klinicheskaya oftal'mologiya [Russian Journal of Clinical Ophthalmology] 2000; (1): 4-5. (In Russ.)

8. Patologiya limfaticheskoy sistemy i limfaticheskaya sistema pri patologii. V kn.: Patologiya. V 2-kh tomakh. Tom 2. [Pathology of the lymphatic system and lymphatic system in pathology. In Pathology, in two volumes. Volume 2]. Moscow: GEOTAR-Media; P. 236-263. (In Russ.)

9. Sakhnov S.N., Sogolovskaya E.E., Zabolotniy A.G. Primenenie neyroprotektorov korteksina i retinalamina v terapii glaukomnoy atrofii zritel'nogo nerva. "Glaukoma: real'nost' i perspektivy" [The use of neuroprotectors of cortexin and retinalamin in the treatment of glaucoma atrophy of the optic nerve. Scientific and practical. conf. "Glaucoma: reality and prospects"]. Moscow, 2008; I: 266-268. (In Russ.)

10. Tahchidi H.P., IojlevaE.Je., Duginov A.G., Zelencov S.N. Kliniko-funktsional'nye rezul'taty kombinirovnnogo metoda lecheniya atrofii zritel'nogo nerva. [Clinical and functional results of the combined method of treatment of optic atrophy]. Oftal'mokhirurgiya *[Ophthalmosurgery]*2009; (3): 25-30. (In Russ.)

11. Tereschenko A.E. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti endolimfaticheskogo i v/m sposobov vvedeniya antibiotikov v kompleksnom lechenii bol'nykh s flegmonami chelyustno-litsevoy oblasti. Avtoref. diss. na soiskanie uchenoy stepeni kand. med. nauk. [Comparative assessment of the effectiveness of endolymphatic and i.m. methods of administering antibiotics in complex treatment of patients with phlegmon of maxillofacial region. Author's abstract, PhD Thesis] Moscow, 2000. 18 p. (In Russ.)

12. Chernyh V.V., Bratko V.I., Lysikov A.G., Trunov A.N. Vliyanie efferentnykh i limfotropnykh tekhnologiy na techenie patologicheskogo protsessa pri diabeticheskoy retinopatii. [The effect of efferent and lymphotropic technologies on the course of pathological process in diabetic retinopathy]. *Oftal'mokhirurgiya [Ophthalmosurgery]* 2008; (3): 4-7. (In Russ.)

13. Shigina N.A. Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie sistemy lechebnykh meropriyatiy pri atrofii zritel'nogo nerva. Avtoref. diss. na soiskanie uchenoy stepeni dokt. med. nauk. [Clinical and experimental justification of thetherapeutic measures system for optic nerve atrophy. Author's abstract, Doctor of Medicine Thesis]. Moscow, 2003; 265 p. (In Russ.)

14. Shurupova N.B., Aleshayev M.I. Sposob limfotropnoy terapii bol'nykh otkrytougol'noy glaukomoy s normalizovannym davleniem. Patent RF [Method for lymphotropic therapy of patients with open-angle glaucoma with normalized pressure. Patent of the Russian Federation] No 2212211 September 20th, 2003. (In Russ.)

Мифы о лекарственных взаимодействиях Джозамицина

Бельдиев С. Н.
к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Егорова И. В.
к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Кононова А. Г.
к.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии и семейной медицины

Медведева И. В.
к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии

Платонов Д. Ю.
д.м.н., заведующий, кафедра терапии и кардиологии

Колбасников С. В.
д.м.н., профессор, заведующий, кафедра поликлинической терапии и семейной медицины

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

***Автор для корреспонденции:** Бельдиев Сергей Николаевич; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru*
***Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.*
***Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Аннотация

В статье подробно рассмотрены три достаточно устойчивых мифа о лекарственных взаимодействиях макролидного антибиотика джозамицина, которые получили распространение в отечественной литературе за три десятилетия, прошедшие с момента появления препарата в России: 1) джозамицин не влияет на метаболизм других лекарственных средств; 2) джозамицин оказывает незначительное влияние на метаболизм других лекарственных средств; 3) джозамицин редко вступает в лекарственные взаимодействия.

Ключевые слова: Джозамицин, лекарственные взаимодействия

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-10-30

Для цитирования: Бельдиев С. Н., Егорова И. В., Кононова А. Г., Медведева И. В., Платонов Д. Ю., Колбасников С. В. Мифы о лекарственных взаимодействиях джозамицина. *Медицина* 2020; 8(2): 10-30.

Введение

Макролидный антибиотик джозамицин, разработанный японской фармацевтической компанией Yamanouchi Pharmaceutical (ныне – Astellas Pharma), используется в зарубежной клинической практике с 1970 г. [1]. В России джозамицин стал доступен для широкого применения с начала 90-х годов прошлого века, когда был зарегистрирован препарат Вильпрафен (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) [2,3]. Позднее в России были зарегистрированы еще два препарата джозамицина: в 2010 г. – Вильпрафен Солютаб (таблетки диспергируемые) и в 2017 г. – Вильпрафен (гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь) [4,5].

К настоящему времени накопленные за рубежом данные о лекарственных взаимодействиях джозамицина сравнительно полно представлены только в инструкции к препарату Вильпрафен в гранулах, предназначенному для применения в педиатрической практике [5]. Инструкции к обоим таблетированным препаратам содержат неполные и частично устаревшие сведения о лекарственных взаимодействиях джозамицина, что может вести к его недостаточно безопасному применению у взрослых пациентов. Кроме того, этому могут способствовать устаревшие и/или неполные сведения о лекарственных взаимодействиях джозамицина, приведенные в ряде отечественных статей и монографий, опубликованных за годы, прошедшие с момента регистрации препарата. Поскольку такие сведения продолжают появляться в отечественной литературе и после того, как в России стал доступен гранулированный джозамицин с обновленной инструкцией, необходимо остановиться на них подробнее. Условно эти сведения могут быть разделены на три основных мифа о лекарственных взаимодействиях джозамицина.

Миф № 1. Джозамицин не влияет на метаболизм других лекарственных средств

В 1983 г. две группы французских исследователей независимо друг от друга опубликовали работы, в которых высказывалось предположение, что джозамицин, в отличие от прежних макролидов (тролеандомицина, эритромицина), не должен сколь-либо существенно повышать плазменные концентрации лекарственных средств (ЛС), метаболизирующихся в организме человека при участии микросомальных ферментов печени [6,7]. Основанием для предположения стали полученные исследователями данные о том, что *in vivo* у лабораторных животных и *in vitro* джозамицин, в отличие от тролеандомицина и эритромицина, не влияет на активность НАДФ-цитохром С редуктазы и не способен ингибировать активность цитохрома Р-450 путем образования прочных нитрозоалкановых соединений [6,7].

В качестве дополнительного аргумента в пользу выдвинутой гипотезы авторы работ ссылались на результаты фармакокинетических исследований и описанные к 1983 г. клинические случаи, свидетельствующие о том, что у человека тролеандомицин и эритромицин повышают плазменные концентрации и/или усиливают токсические эффекты теофиллина, эрготамина, карбамазепина и ряда других ЛС, в биотрансформации которых участвуют ферменты системы цитохрома Р-450 [6,7]. При этом в выполненном к тому времени исследовании джозамицин не влиял на плазменные концентрации теофиллина у взрослых пациентов [8], и, хотя в 1981 г. был описан клинический случай острого эрготизма при совместном приеме джозамицина с эрготамином [9], исследователи вполне резонно сочли, что одного случая недостаточно для опровержения выдвинутой ими гипотезы [6,7].

Однако вскоре после опубликования работ 1983 г. стали появляться клинические наблюдения, в которых джозамицин усиливал токсические эффекты и/или повышал плазменные концентрации других ЛС, метаболизирующихся с участием ферментов системы цитохрома Р-450 – бромокриптина (1984), карбамазепина (1987), триазолама (1987), циклоспорина (1987) [10-13]. Кроме того, было показано, что у детей, в отличие от взрослых, прием джозамицина сопровождается повышением плазменных концентраций теофиллина (1989) [14].

В 1991 г. был опубликован подготовленный итальянскими исследователями P. Periti и соавт. обстоятельный обзор, посвященный фармакокинетическим лекарственным взаимодействиям макролидов [15]. Обобщив имеющиеся экспериментальные данные и результаты фармакокинетических исследований, авторы обзора разработали классификацию, в которой все макролиды были разделены на три группы в зависимости от способности инактивировать цитохром Р-450 и влиять на метаболизм других ЛС. В первую группу вошли макролиды с наиболее мощным действием (тролеандомицин, эритромицин), во вторую – макролиды, оказывающие менее выраженное влияние (джозамицин, кларитромицин, мидекамицин, миокамицин, рокситромицин, флуритромицин), в третью – макролиды, не влияющие, согласно накопленным к тому времени данным, на метаболизм других ЛС (азитромицин, диритромицин, рокитамицин, спирамицин) [15].

Таким образом, к тому моменту, когда Вильпрафен был впервые зарегистрирован в России, уже не оставалось сомнений в том, что джозамицин способен замедлять метаболизм ряда ЛС и приводить к возникновению симптомов их передозировки. Тем не менее, на протяжении последующих десятилетий в отечественной литературе продолжали появляться публикации, в которых утверждалось, что джозамицин не влияет на метаболизм других ЛС (табл. 1) [16-21].

Таблица 1. Примеры утверждений, отрицающих влияние джозамицина на метаболизм других ЛС

Год	Примеры
2000	Не отмечено влияния вильпрафена на печеночный фермент – НАДФ-цитохром С-редуктазу. Следовательно, не влияя на эти ферменты, Вильпрафен не влияет на метаболизм других препаратов (в частности, теофиллина) при одновременном приеме [16].
2006	Джозамицин – макролидный антибиотик, который выгодно отличается от своих предшественников тем, что не влияет на метаболизм печеночных ферментов. Вильпрафен не связывается с цитохромом Р-450, важным компонентом метаболических систем печени. Не отмечено также влияния на другой важный печеночный фермент – НАДФ-цитохром-С редуктазу. Следовательно, не влияя на эти ферменты, джозамицин не оказывает действия на метаболизм других препаратов (в частности, теофиллина) при одновременном приеме [17].
2009	Джозамицин обладает лучшей переносимостью по сравнению с эритромицином и рядом других макролидов, не усиливает перистальтику кишечника, не оказывает влияния на цитохром Р-450. Это особенно важно при одновременном применении джозамицина и других ЛС ввиду отсутствия

	их взаимодействия на уровне ферментов печени [18].
2013	Вильпрафен не связывается с цитохромом Р-450, важным компонентом метаболических систем и, в отличие от эритромицина, не оказывает на них влияния. Не отмечено влияния препарата и на другой важный печеночный фермент – НАДФ-цитохром С-редуктазу. Таким образом, не влияя на эти ферменты, Вильпрафен не влияет на метаболизм других принимаемых пациентом препаратов [19].
2015	Для 14-членных макролидов характерно взаимодействие с микросомальными ферментами печени, что в свою очередь способствует увеличению концентрации других ЛС в плазме крови. У 16-членных макролидов, в частности джозамицина, таких свойств нет [20].
2018	Джозамицин – макролидный антибиотик, который выгодно отличается от своих предшественников. Препарат не влияет на метаболизм печеночных ферментов, так как не связывается с цитохромом Р-450, важным компонентом метаболических систем печени. Также не отмечено его влияния на не менее важный печеночный фермент – НАДФ-цитохром-С-редуктазу. Следовательно, не влияя на эти ферменты, джозамицин не оказывает действия на метаболизм других препаратов при одновременном приеме [21].

Примечательно, что ни одно из утверждений, процитированных в таблице 1, не подкреплено в тексте соответствующих публикаций ссылками на какие-либо литературные источники. Иными словами, гипотеза, выдвинутая за рубежом в 80-е годы прошлого века и тогда же опровергнутая, фигурирует в этих публикациях в качестве аксиомы, не требующей доказательств.

Миф № 2. Джозамицин оказывает незначительное влияние на метаболизм других лекарственных средств

В 1998 г. вышла в свет отечественная монография «Макролиды в современной клинической практике» [22], заложившая основы для формирования мифа № 2, в котором влияние джозамицина на метаболизм других ЛС хотя и не отрицается полностью, как в мифе № 1, но при этом существенно преуменьшается. В монографии приведена химическая классификация, разделяющая макролиды на 3 группы в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце молекулы: 14-членные (диритромицин, кларитромицин, олеандомицин, рокситромицин, тролеандомицин, флуритромицин, эритромицин), 15-членные или азалиды (азитромицин) и 16-членные (джозамицин, лейкомицин, мидекамицин, миокамицин, рокитамицин, спирамицин). При этом авторы монографии, ссылаясь на обзор P. Periti и соавт. (1991) [15], сообщают следующее:

«Макролиды метаболизируются в печени при участии мультиферментной системы цитохрома Р-450 (изоформа CYP3A4)… Наиболее сильными ингибиторами цитохрома Р-450 являются 14-членные макролиды, которые в процессе своей биотрансформации могут превращаться в особые нитрозоалкановые формы… Азалиды и 16-членные макролиды характеризуются значительно более низкой способностью к образованию нитрозоалкановых соединений и, следовательно, их влияние на метаболизм других препаратов менее вероятно… Джозамицин в более слабой степени, чем эритромицин и кларитромицин, ингибирует микросомальную систему цитохрома Р-450» [22].

Очевидно, что процитированные утверждения не полностью соответствуют тому, о чем говорится в обзоре. Согласно приведенной в нем классификации (см. предыдущий раздел), группу наиболее сильных ингибиторов цитохрома Р-450 образуют два 14-членных макролида – тролеандомицин и эритромицин. Однако три 14-членных макролида (кларитромицин, рокситромицин и флуритромицин) наряду с тремя 16-членными (джозамицином, мидекамицином и миокамицином) составляют группу умеренных ингибиторов цитохрома Р-450, а еще один 14-членный макролид (диритромицин) отнесен к группе препаратов, не влияющих на метаболизм других ЛС. При этом в обзоре нет указаний на то, что джозамицин в меньшей степени, чем кларитромицин ингибирует микросомальную систему цитохрома Р-450 [15].

Несмотря на неполное соответствие первоисточнику, утверждения, изложенные в монографии 1998 г., в последующие годы получили распространение в отечественной литературе, причем подверглись дальнейшей трансформации, в результате которой джозамицин стал рассматриваться как препарат, обладающий меньшим влиянием на метаболизм других ЛС по сравнению не только с 14-членными, но и 15-членными макролидами. Например, в «Практическом руководстве по антиинфекционной химиотерапии», изданном в 2002 г., отмечалось:

«Большинство лекарственных взаимодействий макролидов основывается на угнетении ими цитохрома Р-450 в печени. По степени выраженности его ингибирования макролиды можно распределить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > джозамицин = мидекамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин» [23].

Однако в следующем издании руководства, вышедшем в 2007 г., в соответствующее положение были внесены коррективы:

«Большинство лекарственных взаимодействий макролидов основывается на угнетении ими цитохрома Р-450 в печени. По степени выраженности сродства к указанному ферменту и, таким образом, вероятности лекарственных взаимодействий макролиды можно разделить на 3 группы: 1) наименьшее сродство (спирамицин, джозамицин, мидекамицин); 2) умеренная степень сродства (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин); 3) наиболее высокое сродство (эритромицин)» [24].

Как видим, в классификации 2007 г. джозамицин переместился в группу макролидов с наименьшей степенью сродства к цитохрому Р-450, тогда как азитромицин – в группу макролидов с умеренной степенью сродства и, соответственно, с более выраженным влиянием на метаболизм других ЛС. Следует отметить, что в период между 2002 г. и 2007 г. появились данные, опровергающие прежние представления об азитромицине как препарате, не вступающем во взаимодействие с другими ЛС. Так, в опубликованной в 2003 г. работе было продемонстрировано повышение пиковой и суточной концентраций циклоспорина в плазме крови пациентов с пересаженной почкой в среднем на 19% и 7% соответственно при добавлении к терапии азитромицина [25]. Вместе с тем, эти данные не давали оснований для того, чтобы изменить место азитромицина по отношению к джозамицину в классификации макролидов по степени их влияния на метаболизм других ЛС, так как еще в 1992 г. было показано, что у реципиентов донорских органов, получающих циклоспорин, джозамицин повышает плазменные концентрации последнего в 1,7-5,3 раза [26].

Необходимо также добавить, что более чем за год до выхода в свет руководства 2007 г. произошло событие, которое, казалось бы, должно было окончательно убедить отечественных исследователей в ошибочности представлений о джозамицине как макролиде, не влияющем или минимально влияющем на метаболизм других ЛС. В ноябре 2005 г. в России был зарегистрирован антиангинальный препарат ивабрадин (Кораксан) [27], в инструкции к которому с момента регистрации и по сей день указано следующее:

«Одновременное применение ивабрадина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон, противопоказано. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 – кетоконазол (200 мг 1 раз в сутки) или джозамицин (по 1 г 2 раза в сутки) повышают средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7-8 раз» [28].

По-видимому, инструкция к ивабрадину осталась незамеченной создателями отечественного руководства 2007 г., а также авторами журнальных публикаций, в которых на протяжении последующих лет продолжали появляться утверждения, подобные тем, что приведены в руководстве 2007 г. (табл. 2) [29-32].

Таблица 2. Примеры утверждений, преуменьшающих влияние джозамицина на метаболизм других ЛС

Год	Примеры
2009	Джозамицин по основным характеристикам близок к другим 16-членным макролидам, незначительно ингибирует цитохром Р-450 [29].
2011	14- и 15-членные макролиды повышают концентрации теофиллина, вальпроата, мидазолама, антиаритмиков IA и III класса, дигоксина, амиодарона, дроперидола, циклоспорина и других иммуносупрессоров, хинолонов, эрготамина, терфенадина, кетоконазола и др., что может повлечь за собою развитие токсичности. Джозамицин оказывает менее выраженное ингибирующее влияние на микросомальные ферменты печени, поэтому лекарственные взаимодействия джозамицина выражены в минимальной степени [30].
2015	Известно, что 16-членный макролидный антибиотик выгодно отличается от своих предшественников (14-членных и 15-членных). Препарат джозамицин оказывает менее выраженное влияние на метаболизм печеночных ферментов, <...> обладает высокой биодоступностью и минимальным взаимодействием с другими лекарственными препаратами, в отличие от его предшественника – 14-членного макролида – кларитромицина [31].
2019	Кларитромицин вступает в лекарственное взаимодействие с гиполипидемическими препаратами, антагонистами кальция, амиодароном, бензодиазепинами, трициклическими антидепрессантами, антидепрессантами – селективными ингибиторами обратного захвата

	серотонина, опиоидными анальгетиками, противогрибковыми средствами, противоопухолевыми препаратами… Джозамицин характеризуется минимальным воздействием на систему цитохрома P-450 и метаболизм других препаратов в печени [32].

Миф № 3. Джозамицин редко вступает в лекарственные взаимодействия

В период после регистрации в России первого препарата джозамицина (Вильпрафен в таблетках, покрытых пленочной оболочкой) в зарубежной литературе продолжали появляться все новые и новые данные о его лекарственных взаимодействиях. Помимо сведений о взаимодействии с ивабрадином, в этот период были опубликованы данные, свидетельствующие о том, что джозамицин способен повышать плазменные концентрации и/или усиливать токсические эффекты амитриптилина (1992), аценокумарола (1993), дизопирамида (1993), колхицина (1996), цизаприда (2000), эбастина (2002) и других ЛС, метаболизирующихся при участии CYP3A4 [33-39]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях (1994, 2000) было установлено, что джозамицин снижает активность транспортного белка Р-гликопротеина (P-gp), участвующего в элиминации многих ЛС, в том числе и тех, на метаболизм которых CYP3A4 не влияет, например, дигоксина [39-41]. Клиническое значение этого механизма взаимодействия подтвердилось в 2006 г., когда был описан случай дигиталисной интоксикации у ребенка, возникшей после того, как к лечению дигоксином был добавлен джозамицин, что привело к увеличению плазменной концентрации дигоксина в 1,5 раза, по отношению к исходному уровню [42].

Полученные за рубежом данные о конкретных ЛС, метаболизм и элиминацию которых замедляет джозамицин, нашли лишь частичное отражение в отечественной литературе, при этом в ряде отечественных публикаций прямо указано, что для джозамицина характерна минимальная частота лекарственных взаимодействий (табл. 3) [29,43-46]. По-видимому, определенную роль в распространении данного мифа сыграли официальные инструкции к таблетированным препаратам Вильпрафен и Вильпрафен Солютаб, содержащие вплоть до настоящего времени далеко не полные, а отчасти и давно устаревшие сведения о лекарственных взаимодействиях джозамицина (табл. 4) [3,4]. Так, в обеих инструкциях отмечено, что имеется только одно сообщение («единичное наблюдение») об усилении вазоконстрикции после совместного назначения алкалоидов спорыньи и джозамицина (табл. 4) [3,4]. В действительности же, к моменту регистрации Вильпрафена в России было описано уже два таких случая – в 1981 г. и в 1986 г., а несколько позднее, в 1995 г., появилось третье сообщение [9, 47, 48].

Таблица 3. Примеры утверждений, преуменьшающих частоту лекарственных взаимодействий джозамицина

Год	Примеры
2005	Как и все антибиотики группы макролидов, джозамицин метаболизируется в печени системой цитохрома Р-450. В связи с этим он может взаимодействовать с другими препаратами, которые биотрансформируются теми же изоферментами. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном приеме производных эрготамина, учитывая возможность развития спазма сосудов конечностей. В отличие от эритромицина, джозамицин слабо влияет на фармакокинетику теофиллина, хотя при длительном лечении или применении высоких доз последнего возможна кумуляция. Джозамицин может вызвать повышение сывороточных концентраций циклоспорина. Макролиды нельзя применять в сочетании с астемизолом и терфенадином [43].
2009	Клинически значимые взаимодействия джозамицина зарегистрированы лишь при сочетании с карбамазепином и циклоспорином (замедление их элиминации) [29].
2015	Доказано, что джозамицин не влияет на моторику и микрофлору кишечника. Риск лекарственных взаимодействий у этого препарата минимален [44].
2016	Среди макролидов улучшенными фармакокинетическими свойствами обладают азитромицин и кларитромицин. Благоприятный профиль безопасности и минимальную частоту лекарственных взаимодействий имеют джозамицин и спирамицин [45].
2018	Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии (ВП) у амбулаторных пациентов: следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин) или минимальной частотой лекарственных взаимодействий (джозамицин) [46].

Таблица 4. Сведения о лекарственных взаимодействиях джозамицина из инструкций к таблетированным препаратам Вильпрафен и Вильпрафен Солютаб

ЛС	Пояснения
Алкалоиды спорыньи	Имеются отдельные сообщения об усилении вазоконстрикции после совместного назначения алкалоидов спорыньи и антибиотиков из группы макролидов, в том числе единичное наблюдение на фоне приема джозамицина.
Антигистаминные препараты	При совместном назначении джозамицина и антигистаминных препаратов, содержащих терфенадин или астемизол, может возрастать риск развития угрожающих жизни аритмий.
Дигоксин	При одновременном назначении джозамицина и дигоксина возможно повышение уровня последнего в плазме крови.
Ксантины	Некоторые представители группы макролидов замедляют элиминацию ксантинов (теофиллина), что может привести к появлению признаков интоксикации. Клинико-экспериментальные исследования указывают на то, что джозамицин оказывает меньшее влияние на элиминацию теофиллина, чем другие макролиды.
Циклоспорин	Совместное назначение джозамицина и циклоспорина может вызывать повышение уровня циклоспорина в плазме крови и повышать риск нефротоксичности. Следует регулярно контролировать концентрацию циклоспорина в плазме.
Другие антибиотики	Так как бактериостатические антибиотики in vitro могут снижать антимикробный эффект бактерицидных, следует избегать их совместного назначения. Джозамицин не следует назначать совместно с линкозамидами, так как возможно обоюдное снижение их эффективности.

* ЛС – лекарственные средства. Адаптировано из [3,4].

Сравнительно полное описание лекарственных взаимодействий джозамицина приведено в настоящее время только в инструкции к гранулированному Вильпрафену (табл. 5-7), который, как уже отмечалось во введении, зарегистрирован в России в 2017 г. и предназначен для использования в педиатрической практике [5].

*Таблица 5. Лекарственные средства, применение которых совместно с джозамицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов**

ЛС	Пояснения
Ивабрадин	В результате взаимодействия повышается концентрация ивабрадина в плазме крови и связанные с ним побочные эффекты (из-за ингибирования печеночного метаболизма ивабрадина).
Колхицин	Результатом взаимодействия является повышение риска возникновения побочных эффектов колхицина, включая потенциально смертельные.
Цизаприд, пимозид	В результате взаимодействия повышается риск развития жизнеугрожающих аритмий, в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт».
Эрготамин, дигидроэрготамин	Результатом взаимодействия является риск выраженного сужения сосудов (эрготизм) с возможным развитием некроза конечностей (из-за ингибирования печеночного метаболизма и элиминации алкалоидов спорыньи).

* ЛС – лекарственные средства. Адаптировано из инструкции по применению препарата Вильпрафен (гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь) [5].

*Таблица 6. Лекарственные средства, применение которых совместно с джозамицином не рекомендуется**

ЛС	Пояснения
Агонисты дофаминовых рецепторов	Бромокриптин, каберголин, лизурид, перголид. Повышение концентрации агонистов дофаминовых рецепторов в плазме крови с потенциальным усилением их активности, появлением симптомов передозировки.
Антигистаминные средства: эбастин, терфенадин, астемизол	Эбастин. Повышение риска жизнеугрожающих аритмий у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. Терфенадин и астемизол. Во время совместного применения джозамицина и антигистаминных препаратов, содержащих терфенадин или астемизол, может быть увеличен риск развития жизнеугрожающих аритмий.
Галофантрин	Повышение риска желудочковых аритмий, в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsades de pointes»). По возможности следует отменить прием джозамицина. Если отменить одновременный прием лекарственных препаратов невозможно, необходим мониторинг интервала QT и ЭКГ.
Дизопирамид	Повышение риска развития побочных эффектов дизопирамида: тяжелой гипогликемии, увеличения продолжительности интервала QT и жизнеугрожающих аритмий, в том числе желудочковой тахикардии типа «пируэт». Необходим мониторинг клинических и лабораторных данных, а также регулярный контроль ЭКГ.
Такролимус	Повышение концентрации в плазме крови такролимуса и креатинина в результате ингибирования метаболизма такролимуса в печени.
Триазолам	Несколько случаев усиления побочных эффектов триазолама (расстройства поведения).

* ЛС – лекарственные средства. Адаптировано из инструкции по применению препарата Вильпрафен (гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь) [5].

*Таблица 7. Лекарственные средства, применение которых совместно с джозамицином требует соблюдения осторожности**

ЛС	Комментарий
Антикоагулянты непрямого действия (варфарин)	Возможно усиление эффекта антикоагулянтов непрямого действия, повышение риска развития кровотечения. Необходим частый контроль международного нормализованного отношения (МНО). Может возникнуть необходимость в уменьшении дозы антикоагулянтов непрямого действия во время совместного применения с джозамицином, а также в некоторых случаях – после прекращения применения джозамицина.
Дигоксин	При совместном назначении джозамицина и дигоксина возможно повышение уровня последнего в плазме крови.
Карбамазепин	Возможно увеличение концентрации карбамазепина в плазме крови и развитие симптомов передозировки в связи с ингибированием его печеночного метаболизма. Рекомендуется проводить мониторинг состояния пациента и концентрации карбамазепина в плазме крови. Может потребоваться снижение дозы карбамазепина.
Силденафил	Возможно увеличение концентрации силденафила в плазме крови, повышение риска артериальной гипотензии. В случае необходимости совместного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу силденафила.
Теофиллин, аминофиллин	Следует соблюдать осторожность при совместном применении джозамицина с теофиллином или аминофиллином, т.к. существует риск увеличения концентрации теофиллина в плазме крови, особенно у детей.
Циклоспорин	Совместное назначение джозамицина и циклоспорина может вызывать повышение уровня циклоспорина и креатинина в плазме крови и повышать риск нефротоксичности. Следует регулярно контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови и функцию почек. Доза циклоспорина должна быть скорректирована во время совместного применения с джозамицином, а также после прекращения применения джозамицина.
Другие антибактериальные препараты	Поскольку бактериостатические антибиотики *in vitro* могут уменьшать антимикробное действие бактерицидных антибиотиков, их одновременного применения следует избегать. Джозамицин не следует одновременно применять с линкозамидами в связи с возможным взаимным уменьшением эффективности

* ЛС – лекарственные средства. Адаптировано из инструкции по применению препарата Вильпрафен (гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь) [5].

Очевидно, что сведения о лекарственных взаимодействиях джозамицина, приведенные в инструкции к гранулированному Вильпрафену (табл. 5-7) [5], существенно отличаются от сведений, содержащихся в инструкциях к таблетированным препаратам Вильпрафен и Вильпрафен Солютаб (табл. 4) [3,4]. Можно ожидать, что по мере того, как содержание «детской» инструкции будет становиться известным все более широкому кругу не только педиатров, но и представителей других медицинских специальностей, в отечественной литературе постепенно перестанут появляться публикации, поддерживающие существование мифов о лекарственных взаимодействиях джозамицина. Вместе с тем, не исключено, что это произойдет не скоро. Ведь, как показывают примеры, приведенные в настоящей работе, а также в наших предыдущих работах [49-52], сведения, не соответствующие сложившимся представлениям, могут годами оставаться незамеченными либо подвергаются произвольной интерпретации и в таком виде в течение многих лет повторяются из публикации в публикацию без проверки на соответствие содержанию первоисточника. На наш взгляд, сведения, приведенные в инструкции к Вильпрафену в гранулах, вполне могут быть интерпретированы так, что миф № 3 продолжит свое существование, возможно, в слегка модифицированной форме, в которой будет сделан акцент на «незначительной» («минимальной») частоте лекарственных взаимодействий джозамицина, по сравнению с 14-членными макролидами, прежде всего, с кларитромицином. В пользу данного предположения свидетельствует следующее.

Во-первых, многие из перечисленных в «детской» инструкции ЛС, метаболизм и/или выведение которых замедляет джозамицин, не зарегистрированы в настоящее время в России – астемизол, галофантрин, дигидроэрготамин, дизопирамид, колхицин, лизурид, перголид, пимозид, терфенадин, триазолам, цизаприд [52]. Поэтому актуальный для отечественной практики перечень лекарственных взаимодействий джозамицина по-прежнему может восприниматься как сравнительно небольшой («незначительный»).

Во-вторых, даже с учетом ЛС, не зарегистрированных в России, приведенный в «детской» инструкции перечень взаимодействий джозамицина существенно уступает в количественном отношении перечню лекарственных взаимодействий кларитромицина, содержащемуся в инструкциях к препаратам последнего, например, в инструкции к препарату Клацид [53]. Поэтому, сравнивая инструкции, можно по-прежнему утверждать, что частота лекарственных взаимодействий джозамицина относительно невелика («минимальна»).

В-третьих, в инструкциях к препаратам кларитромицина упоминаются механизмы, посредством которых кларитромицин замедляет метаболизм и/или выведение других ЛС – ингибирование CYP3A4 и/или P-gp [53]. В инструкции к Вильпрафену в гранулах, так же, как и в обеих инструкциях к Вильпрафену в таблетках, соответствующие сведения отсутствуют. Поэтому при ознакомлении с этими инструкциями вряд ли возникнет предположение, что спектр потенциальных взаимодействий джозамицина не ограничивается перечисленными в них ЛС, но, возможно, включает и другие ЛС, в метаболизме и/или выведении которых участвуют CYP3A4 и/или P-gp.

И, наконец, в последние годы получены дополнительные сведения о лекарственных взаимодействиях кларитромицина, еще не нашедшие отражения в инструкциях к его препаратам. Например, в фармакокинетических исследованиях с участием здоровых добровольцев показано, что кларитромицин значительно, в 1,5-2 раза, повышает плазменные концентрации новых оральных антикоагулянтов (НОАК) – дабигатрана, ривароксабана, апиксабана [52,54]. В отличие от кларитромицина, о взаимодействиях джозамицина с недавно введенными в практику препаратами, в частности, с теми же НОАК, к настоящему времени не сообщалось. Нарастающий разрыв между кларитромицином и джозамицином по количеству описанных в литературе взаимодействий с другими ЛС также может способствовать дальнейшему существованию мифа № 3.

Следует, однако, учитывать, что количественные различия обусловлены в первую очередь менее широким применением джозамицина в клинической практике, так как его препараты, в отличие от препаратов кларитромицина, не зарегистрированы в ряде стране, например, в США [55]. Поэтому пострегистрационные данные о лекарственных взаимодействиях, в том числе в виде публикаций с описанием клинических случаев, накапливаются у джозамицина медленнее, чем у кларитромицина. Кроме того, в США и ряде других стран, включая Россию, в список ингибиторов CYP3A4, рекомендованных для использования в предрегистрационных фармакокинетических исследованиях новых ЛС, входит кларитромицин, а не джозамицин [56,57]. В результате перечень ЛС, на фармакокинетику которых влияет кларитромицин, год от года продолжает пополняться за счет новых препаратов, изученных в исследованиях с участием здоровых добровольцев. Аналогичные исследования с джозамицином проводятся крайне редко: последнее их них – это выполненное много лет назад исследование, продемонстрировавшее 7-8-кратное повышение плазменной концентрации ивабрадина (Кораксана) при его совместном приеме с джозамицином [58]. Естественно, что, если бы джозамицин использовался в повседневной практике и в фармакокинетических исследованиях столь же широко, как кларитромицин, перечень его взаимодействий с лекарствами-субстратами CYP3A4 и/или P-gp был бы намного шире: по некоторым оценкам, количество ЛС, на биотрансформацию которых потенциально способен влиять джозамицин, уже к 2015 г. превысило тысячу наименований [59].

Заключение

Как отмечается в статье, опубликованной в журнале «Медицина» в 2018 г., в некоторых отечественных клинических рекомендациях приводятся более широкие показания к назначению джозамицина, чем в зарубежных руководствах, что, по мнению авторов статьи, обусловлено не столько клиническими и фармакокинетическими данными об эффективности и безопасности препарата, по сравнению с другими макролидами, сколько коммерческой составляющей в его продвижении на российском фармацевтическом рынке [60]. Не исключено, что определенную роль в появлении различий между российскими и зарубежными рекомендациями сыграли мифологические представления о лекарственных взаимодействиях джозамицина, получившие распространение в отечественной литературе. В практической работе важно помнить о том, что по выраженности и частоте взаимодействий с другими ЛС джозамицин, по-видимому, существенно превосходит азитромицин и близок в этом отношении к кларитромицину. Поэтому до появления прямых сравнительных исследований, опровергающих данное предположение, представляется целесообразным при назначении джозамицина совместно с лекарствами-субстратами CYP3A4 и/или P-гликопротеина соблюдать те же меры предосторожности, что и при назначении кларитромицина.

Литература

1. Yongue J. Origins of innovation in the Japanese pharmaceutical industry: The case of Yamanouchi Pharmaceutical Company (1923-1976). *Japanese Research in Business History*2005; 22: 109-135. *doi:* 10.5029/jrbh.22.109.

2. Лекарственные препараты зарубежных фирм в России: справочник. М.: АстраФармСервис, 1993. 720 с.

3. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Вильпрафен® (джозамицин; таблетки, покрытые пленочной оболочкой). URL: https://grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 30.05.2020).

4. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция (информация для специалистов) по применению лекарственного препарата для медицинского применения Вильпрафен® Солютаб (джозамицин; таблетки диспергируемые). URL: https://grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 30.05.2020).

5. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Вильпрафен® (джозамицин; гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь). URL: https://grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 30.05.2020).

6. Larrey D., Tinel M., Pessayre D. Formation of inactive cytochrome P-450 Fe(II)-metabolite complexes with several erythromycin derivatives but not with josamycin and midecamycin in rats. *Biochem Pharmacol* 1983; 32(9): 1487-1493. *doi:* 10.1016/0006-2952(83)90470-7.

7. Delaforge M., Jaouen M., Mansuy D. Dual effects of macrolide antibiotics on rat liver cytochrome P-450. Induction and formation of metabolite-complexes: a structure-activity relationship. *Biochem Pharmacol* 1983; 32(15): 2309-2318. *doi:* 10.1016/0006-2952(83)90178-8.

8. Brazier J.L., Kofman J., Faucon G., Perrin-Fayolle M., Lepape A., Lanoue R. Retard d'elimination de la theophylline du a la troleandomycine. Absence d'effet de la josamycine.*Therapie* 1980; 35(4): 545-549. *PMID:* 6970422.

9. Grolleau J.Y., Martin M., de la Guerrande B., Barrier J., Peltier P. Ergotisme aigu lors d'une association josamycine/tartrate d'ergotamine. *Therapie* 1981; 36(3): 319-321. *PMID:* 7292409.

10. Montastruc J.L., Rascol A. Traitement de la maladie de Parkinson par doses élevées de bromocriptine. Interaction possible avec la josamycine. *Presse Medicale* 1984; 13: 2267-2268.*PMID:* 6239177.

11. Vinçon G., Albin H., Demotes-Mainard F., Guyot M., Bistue C., Loiseau P. Effects of josamycin on carbamazepine kinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32(3): 321-323. *doi:*10.1007/bf00607583.

12. Hugues F.C., Jouglard J., Le Jeunne C., Moulin M., Begaud B. Accidents psychiques liés à l'inhibition du catabolisme des benzodiazépines. *La Revue de Médecine Interne* 1987; 8(4): 433-436. *doi:* 10.1016/s0248-8663(87)80021-8.

13. Kreft-Jais C., Billaud E.M., Gaudry C., Bedrossian J. Effect of josamycin on plasma cyclosporine levels. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32(3): 327-328. *doi:* 10.1007/bf00607585.

14. Pavesio D., Mora P., Leone L., Moresco V., Girardo G. Interazione macrolidi-teofillina (Esperienze in pediatria). *Minerva Pediatrica* 1989; 41: 323-328. *PMID:* 2601650.

15. Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23(2): 106-131. *doi:* 10.2165/00003088-199223020-00004.

16. Васильев М.М., Смирнова А.А. Вильпрафен (джозамицин) в терапии больных урогенитальным хламидиозом: пособие для врачей. М., 2000. 16 с.

17. Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Белоусов Д.Ю., Бекетов А.С., Попова Н.Ю., Бойко Е.А. Место джозамицина в лечении урогенитального хламидиоза: фармакоэкономическое обоснование. *Международный медицинский журнал* 2006; (1): 86-93.

18. Фофанова И.Ю., Прилепская В.Н. Возможности терапии урогенитальной микоплазменной инфекции при беременности. *Трудный пациент* 2009; 7(12): 17-23.

19. Молочков В.А., Гущин А.Е., Балюра Е.В. Вильпрафен в комплексном лечении хронического урогенитального хламидиоза. *Сеченовский вестник* 2013; 1(11): 55-58.

20. Хохлова Т.А., Полякова А.С., Бакрадзе М.Б. Место джозамицина в терапии острых респираторных инфекций бактериальной этиологии у детей. *Медицинский совет* 2015; (1): 7-11. *doi:* 10.21518/2079-701X-2015-1-7-11.

21. Тютюнник В.Л., Вересова А.А., Сироткина Е.А., Кан Н.Е. Воспалительные заболевания органов малого таза: основные принципы терапии. *Медицинский совет* 2018; (12): 160-163. *doi:* 10.21518/2079-701X-2018-12-160-163.

22. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998. 302 с.

23. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Боргес, 2002. 384 с.

24. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.

25. Bachmann K., Jauregui L., Chandra R., Thakker K. Influence of a 3-day regimen of azithromycin on the disposition kinetics of cyclosporine A in stable renal transplant patients.*Pharmacol Res* 2003; 47(6): 549-554. *doi:* 10.1016/s1043-6618(03)00018-5.

26. Azanza J.R., Catalán M., Alvarez M.P., Sádaba B., Honorato J., Llorens R. et al. Possible interaction between cyclosporine and josamycin: a description of three cases. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51(5): 572-575. *doi:* 10.1038/clpt.1992.65.

27. Кораксан (ивабрадин) – новый препарат для лечения стабильной стенокардии.*Клиническая фармакология и терапия* 2006; (1): 80.

28. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан (ивабрадин; таблетки, покрытые пленочной оболочкой). URL: https://grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 30.05.2020).

29. Косарев В.В., Бабанов С.А. Макролиды в лечении инфекций бактериальной природы.*Трудный пациент* 2009; 7(11): 23-25.

30. Таточенко В.К. Джозамицин в педиатрической практике. *Педиатрия* 2011; 90(5): 124-128.

31. Пикуза О.И., Закирова А.М., Ибрагимова Ж.Р., Пикуза А.В., Рашитов Л.Ф. Эффективность и безопасность применения макролидов в терапии внебольничных пневмоний у детей. *Лечащий врач* 2015; 9: 47.

32. Спорные вопросы гастропротекции у коморбидных пациентов терапевтического и кардиологического профиля. *Эффективная фармакотерапия* 2019; 15(18): 88-96.

33. Sánchez Romero A., Calzado Solaz C. Posible interacción entre josamicina y amitriptilina.*Medicina Clínica* 1992; 98(7): 279. *PMID:* 1560711.

34. Auzepy P., Graïni L., Dechaubry V. Accident hémorragique grave par interaction josamycine-acénocoumarol. *Réanimation Urgences* 1993; 2(2): 120-123. *doi:* 10.1016/S1164-6756(05)80357-3.

35. Echizen H., Kawasaki H., Chiba K., Tani M., Ishizaki T. A potent inhibitory effect of erythromycin and other macrolide antibiotics on the mono-N-dealkylation metabolism of disopyramide with human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264(3): 1425-1431.*PMID:* 8450476.

36. Borron S.W., Scherrmann J.M., Baud F.J. Markedly altered colchicine kinetics in a fatal intoxication: examination of contributing factors. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15(11): 885-890. *doi:*10.1177/096032719601501104.

37. Bohets H., Lavrijsen K., Hendrickx J., van Houdt J., van Genechten V., Verboven P., et al. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of cisapride: in vitro studies of potential co-medication interactions. *Br J Pharmacol* 2000; 129(8): 1655-1667. *doi:*10.1038/sj.bjp.0703246.

38. Allongement de l'intervalle QT et antihistaminiques H1. *La Revue Prescrire* 2002; 22(230); 494.

39. Zhou S.F., Xue C.C., Yu X.Q., Li C., Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007; 29(6): 687-710. *doi:*10.1097/FTD.0b013e31815c16f5.

40. Crosta L., Candiloro V., Meli M., Tolomeo M., Rausa L., Dusonchet L. Lacidipine and josamycin: two new multidrug resistance modulators. *Anticancer Res* 1994; 14(6B): 2685-2689.*PMID:* 7872702.

41. Wang L., Kitaichi K., Hui C.S., Takagi K., Takagi K., Sakai M., et al. Reversal of anticancer drug resistance by macrolide antibiotics in vitro and in vivo. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27(8): 587-593. *doi:* 10.1046/j.1440-1681.2000.03308.x.

42. Cambonie G., Sabatier E., Guillaumont S., Masson F., Charbit J., Pidoux O., et al. Digoxine-Josamycine : une interaction dangereuse chez l'enfant. *Archives de pédiatrie* 2006; 13(8): 1118-1120. *doi:* 10.1016/j.arcped.2006.04.021.

43. Моисеев С.В. Джозамицин: отличительные особенности и перспективы применения.*Клиническая фармакология и терапия* 2005; 14(4): 66-71.

44. Дискуссионные вопросы терапии урогенитальных инфекций. *Эффективная фармакотерапия* 2015; (33): 34-40.

45. Похазникова М.А. Внебольничная пневмония у взрослых: особенности ведения в амбулаторных условиях. *Российский семейный врач* 2016; 20(1): 4-16. *doi:*10.17816/RFD201614-16.

46. Зайцев А.А. Внебольничная пневмония: эпидемиология, диагностика и антимикробная терапия. *Терапия* 2018; 1(19): 63-71.

47. Penalba C., Bellahcen R. Un cas d'Ergotisme mineur par association de josamycine et de tartrate d'Ergotamine. *Médecine et Maladies Infectieuses* 1986; 16(11): 619. *doi:*10.1016/S0399-077X(86)80070-1.

48. Juge S., Lauby V., Mallaret M., Musiedlak G., Stanke F., Bessard G. Les interactions entre les dérivés de l'ergot de seigle et les macrolides sont toujours d'actualité: les méfaits de l'automédication. *La Revue de Médecine Interne* 1995; 16(4): 295. *doi:* 10.1016/0248-8663(96)80714-4.

49. Бельдиев С.Н., Березина Е.И., Гавриленко Н.Г., Егорова И.В., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Германское наблюдательное исследование переносимости кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты и его описание в отечественных публикациях 2009-2018 гг. *Медицина* 2019; 7(1): 26-41. *doi:*10.29234/2308-9113-2019-7-1-26-41.

50. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Гавриленко Н.Г., Березина Е.И., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Отражение зарубежных данных об ульцерогенном действии никорандила в отечественных публикациях 2009-2018 годов. *Медицина* 2019; 7(2): 40-58. *doi:*10.29234/2308-9113-2019-7-2-40-58.

51. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Платонов Д.Ю. Рекомендации по применению пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса и доказательная медицина. *Медицина* 2019; 7(4): 1-11. *doi:* 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11.

52. Бельдиев С.Н., Егорова И.В., Кононова А.Г., Медведева И.В., Платонов Д.Ю., Колбасников С.В. Спорные вопросы эрадикации Helicobacter pylori у пациентов, принимающих прямые оральные антикоагулянты. *Эффективная фармакотерапия* 2020; 16(1): 84-90. *doi:* 10.33978/2307-3586-2020-16-1-84-90.

53. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Клацид® (кларитромицин; таблетки, покрытые пленочной оболочкой). URL: https://grls.rosminzdrav.ru (дата обращения 30.05.2020).

54. Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: внутри и вне ячеек таблицы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017; 13(5) :716-724. *doi:* 10.20996/1819-6446-2017-13-5-716-724.

55. Cornett E., Novitch M.B., Kaye A.D., Pann C.A., Bangalore, H.S., Allred G., et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgrad Med* 2017; 129(7): 715-724. *doi:* 10.1080/00325481.2017.1362938.

56. Vermeer L.M., Isringhausen C.D., Ogilvie B.W., Buckley D.B. Evaluation of ketoconazole and its alternative clinical CYP3A4/5 inhibitors as inhibitors of drug transporters: the in vitro effects of ketoconazole, ritonavir, clarithromycin, and itraconazole on 13 clinically-relevant drug transporters. *Drug Metab Dispos* 2016; 44(3): 453-459. *doi:* 10.1124/dmd.115.067744.

57. Сычев Д.А. Рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных и внесение информации в инструкции по применению. М.: 2009. URL: http://www.regmed.ru/Content/Doc.aspx?id=26a9128c-ee32-4469-9c64-5c666339049e (дата обращения: 30.05.2020).

58. Savelieva I., Camm A.J. I_f inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety.*Drug Saf* 2008; 31(2): 95-107. *doi:* 10.2165/00002018-200831020-00001.

59. Zakharov A.V., Varlamova E.V., Lagunin A.A., Dmitriev A.V., Muratov E.N., Fourches D., et al. QSAR modeling and prediction of drug-drug interactions. *Mol Pharm* 2016; 13(2): 545-556.*doi:* 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00762.

60. Чеботарев В.В., Асхаков М.С., Чеботарева Н.В., Щетинин Е.В. Макролиды в лечении урогенитальной инфекции: доказанная эффективность или маркетинговая политика фармацевтических компаний? *Медицина* 2018; 6(1): 25-41. *doi:* 10.29234/2308-9113-2018-6-1-25-41.

Myths about drug interactions of Josamycin

Bel'diev S. N.
MD, PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology

Egorova I. V.
MD, PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology

Kononova A. G.
MD, PhD, Associate Professor, Chair for Outpatient Therapy and Family Medicine

Medvedeva I. V.
MD, PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology

Platonov D. Yu.
MD, PhD, MPH, Head, Chair for Therapy and Cardiology

Kolbasnikov S. V.
MD, PhD, Professor, Head, Chair for Outpatient Therapy and Family Medicine

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding Author: *Bel'diev Sergej;* ***e-mail:*** *sbeldiev@yandex.ru*
Conflict of interest. *Authors have no conflict of interest.*
Funding. *The study had no sponsorship.*

Abstract

The article discusses in detail three fairly stable myths about drug interactions of macrolide antibiotic josamycin, which have become widespread in Russian literature over three decades since the drug product was introduced in Russia: 1) josamycin does not affect the metabolism of other drugs; 2) josamycin has a negligible effect on the metabolism of other drugs; 3) josamycin rarely interacts with other drugs.

Keywords: Josamycin, drug interactions

References

1. Yongue J. Origins of innovation in the Japanese pharmaceutical industry: The case of Yamanouchi Pharmaceutical Company (1923-1976). *Japanese Research in Business History*2005; 22: 109-135. *doi:* 10.5029/jrbh.22.109.

2. Lekarstvennye preparaty zarubezhnyh firm v Rossii: spravochnik [Medicines of foreign firms in Russia: reference book]. Moscow: AstraFarmServis, 1993. 720 p. (In Russ.).

3. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instrukcija po primeneniju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenenija Vilprafen® (dzhozamicin; tabletki, pokrytye plenochnoj obolochkoj) [The State Register of Medicinal Products of the Russian Federation. Vilprafen® (josamycin; film-coated tablets): summary of product characteristics]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru (cited: May 30, 2020). (In Russ.).

4. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instrukcija (informacija dlja specialistov) po primeneniju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenenija Vilprafen® Solutab (dzhozamicin, tabletki dispergiruemye) [The State Register of Medicinal Products of the Russian Federation. Vilprafen® Solutab (josamycin, dispersible tablets): summary of product characteristics]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru (cited: May 30, 2020). (In Russ.).

5. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instrukcija po primeneniju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenenija Vilprafen® (dzhozamicin, granuly dlja prigotovlenija suspenzii dlja priema vnutr') [The State Register of Medicinal Products of the Russian Federation. Vilprafen® (josamycin, granules for oral suspension): summary of product characteristics]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru (cited: May 30, 2020). (In Russ.).

6. Larrey D., Tinel M., Pessayre D. Formation of inactive cytochrome P-450 Fe(II)-metabolite complexes with several erythromycin derivatives but not with josamycin and midecamycin in rats. *Biochem Pharmacol* 1983; 32(9): 1487-1493. *doi:* 10.1016/0006-2952(83)90470-7.

7. Delaforge M., Jaouen M., Mansuy D. Dual effects of macrolide antibiotics on rat liver cytochrome P-450. Induction and formation of metabolite-complexes: a structure-activity relationship. *Biochem Pharmacol* 1983; 32(15): 2309-2318. *doi:* 10.1016/0006-2952(83)90178-8.

8. Brazier J.L., Kofman J., Faucon G., Perrin-Fayolle M., Lepape A., Lanoue R. Retard d'elimination de la theophylline du a la troleandomycine. Absence d'effet de la josamycine [Delay in theophylline elimination due to troleandomycin. No effect of josamycin]. *Therapie [Therapy]* 1980; 35(4): 545-549. *PMID:* 6970422. (In French).

9. Grolleau J.Y., Martin M, de la Guerrande B.D., Barrier J., Peltier P. Ergotisme aigu lors d'une association josamycine/tartrate d'ergotamine [Acute ergotism with a therapeutic association josamycin/ergotamine (author's translation)]. *Therapie [Therapy]* 1981; 36(3): 319-321. *PMID:*7292409. (In French).

10. Montastruc J.L., Rascol A. Traitement de la maladie de Parkinson par doses élevées de bromocriptine. Interaction possible avec la josamycine [Treatment of Parkinson's disease with high doses of bromocriptine. Possible interaction with josamycin]. *Presse Medicale [Medical Press]* 1984; 13: 2267-2268. *PMID:* 6239177. (In French).

11. Vinçon G., Albin H., Demotes-Mainard F., Guyot M., Bistue C., Loiseau P. Effects of josamycin on carbamazepine kinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32(3): 321-323. *doi:*10.1007/bf00607583.

12. Hugues F.C., Jouglard J., Le Jeunne C., Moulin M., Begaud B. Accidents psychiques liés à l'inhibition du catabolisme des benzodiazépines [Psychotic disorders linked to the inhibition of benzodiazepine catabolism]. *La Revue de Médecine Interne [The Journal of Internal Medicine]*1987; 8(4): 433-436. *doi:* 10.1016/s0248-8663(87)80021-8. (In French).

13. Kreft-Jais C., Billaud E.M., Gaudry C., Bedrossian J. Effect of josamycin on plasma cyclosporine levels. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32(3): 327-328. *doi:* 10.1007/bf00607585.

14. Pavesio D., Mora P., Leone L., Moresco V., Girardo G. Interazione macrolidi-teofillina (Esperienze in pediatria) [Macrolide-theophylline interaction. (Experiences in pediatrics)].*Minerva Pediatrica [Minerva Pediatr]* 1989; 41: 323-328. *PMID:* 2601650. (In Italian).

15. Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23(2): 106-131. *doi:* 10.2165/00003088-199223020-00004.

16. Vasiliev M.M., Smirnova A.A. Vil'prafen (dzhozamicin) v terapii bol'nyh urogenital'nym hlamidiozom: posobie dlja vrachej [Vilprafen (josamycin) in the treatment of patients with urogenital chlamydia: a manual for doctors]. Moscow, 2000. 16 p. (In Russ.).

17. Belousov Yu.B., Karpov O.I., Belousov D.Yu., Beketov A.S., Popova N.Yu., Boyko E.A. Mesto dzhozamicina v lechenii urogenital'nogo hlamidioza: farmakojekonomicheskoe obosnovanie [The place of josamycin in the treatment of urogenital chlamydia: pharmacoeconomic rationale]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal [International Medical Journal]* 2006; (1): 86-93. (In Russ.).

18. Fofanova I.Yu., Prilepskaya V.N. Vozmozhnosti terapii urogenital'noj mikoplazmennoj infekcii pri beremennosti [Treatment options for urogenital mycoplasma infection during pregnancy].*Trudnyj pacient [Difficult Patient]* 2009; 7(12): 17-23. (In Russ.).

19. Molochkov V.A., Gushshin A.E., Balyura E.V. Vil'prafen v kompleksnom lechenii hronicheskogo urogenital'nogo hlamidioza [Vilprafen in the complex treatment of chronic urogenital chlamydia]. *Sechenovskij vestnik [Sechenov Medical Journal]* 2013; 1(11): 55-58. (In Russ.).

20. Khokhlova T.A., Polyakova A.S., Bakradze M.B. Mesto dzhozamicina v terapii ostryh respiratornyh infekcij bakterial'noj jetiologii u detej [Josamicyn in the treatment of bacterial acute respiratory infections in children]. *Medicinskij sovet [Medical Council]* 2015; (1): 7-11.*doi:* 10.21518/2079-701X-2015-1-7-11. (In Russ.).

21. Tyutyunnik V.L., Veresova A.A., Sirotkina E.A., Kan N.E. Vospalitel'nye zabolevanija organov malogo taza: osnovnye principy terapii [Pelvic inflammatory disease: basic principles of therapy]. *Medicinskij sovet [Medical Council]* 2018; (12): 160-163. *doi:* 10.21518/2079-701X-2018-12-160-163. (In Russ.).

22. Strachunsky L.S., Kozlov S.N. Makrolidy v sovremennoj klinicheskoj praktike [Macrolides in modern clinical practice]. Smolensk: Rusich, 1998. 302 p. (In Russ.).

23. Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. (eds). Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii [Practical guide to anti-infectious chemotherapy]. Moscow: Borges, 2002. 384 p. (In Russ.).

24. Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. (eds). Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii [Practical guide to anti-infectious chemotherapy]. Smolensk: MAKMAH, 2007. 464 p. (In Russ.).

25. Bachmann K., Jauregui L., Chandra R., Thakker K. Influence of a 3-day regimen of azithromycin on the disposition kinetics of cyclosporine A in stable renal transplant patients.*Pharmacol Res* 2003; 47(6): 549-554. *doi:* 10.1016/s1043-6618(03)00018-5.

26. Azanza J.R., Catalán M., Alvarez M.P., Sádaba B., Honorato J., Llorens R. et al. Possible interaction between cyclosporine and josamycin: a description of three cases. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51(5): 572-575. *doi:* 10.1038/clpt.1992.65.

27. Koraksan (ivabradin) – novyj preparat dlja lechenija stabil'noj stenokardii [Coraxan (ivabradine) – a new drug for the treatment of stable angina pectoris]. *Klinicheskaja farmakologija i terapija [Clinical Pharmacology and Therapy]* 2006; (1): 80. (In Russ.).

28. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instrukcija po medicinskomu primeneniju preparata Koraksan (ivabradin; tabletki, pokrytye plenochnoj obolochkoj) [The State Register of Medicinal Products of the Russian Federation. Coraxan (ivabradine; film-coated tablets): summary of product characteristics]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru (cited: May 30, 2020). (In Russ.).

29. Kosarev V.V., Babanov S.A. Makrolidy v lechenii infekcij bakterial'noj prirody [Macrolides in the treatment of bacterial infections]. *Trudnyj pacient [Difficult Patient]* 2009; 7(11): 23-25. (In Russ.).

30. Tatochenko V.K. Dzhozamicin v pediatricheskoj praktike [Josamycin in pediatric practice].*Pediatria [Pediatrics]* 2011; 90(5): 124-128. (In Russ.).

31. Pikuza O.I., Zakirova A.M., Ibragimova Zh.R., Pikuza A.V., Rashitov L.F. Jeffektivnost' i bezopasnost' primenenija makrolidov v terapii vnebol'nichnyh pnevmonij u detej [Efficiency and safety of macrolids in therapy of community-acquired pneumonia in children]. *Lechashhij vrach[Lechaschii Vrach Journal]* 2015; 9: 47. (In Russ.).

32. Spornye voprosy gastroprotekcii u komorbidnyh pacientov terapevticheskogo i kardiologicheskogo profilja [Controversial issues of gastroprotection in comorbid therapeutic and cardiological patients]. *Jeffektivnaja farmakoterapija [Effective Pharmacotherapy]* 2019; 15(18): 88-96. (In Russ.).

33. Sánchez Romero A., Calzado Solaz C. Posible interacción entre josamicina y amitriptilina [A possible interaction between josamycin and amitriptyline]. *Medicina Clínica [Clinical Medicine (Barcelona)]* 1992; 98(7): 279. *PMID:* 1560711. (In Spanish).

34. Auzepy P., Graïni L., Dechaubry V. Accident hémorragique grave par interaction josamycine-acénocoumarol [Haemorrhagic accident due to josamycine acenocoumarol interaction]. *Réanimation Urgences [Emergency Resuscitation]* 1993; 2(2): 120-123. *doi:*10.1016/S1164-6756(05)80357-3. (in French).

35. Echizen H., Kawasaki H., Chiba K., Tani M., Ishizaki T. A potent inhibitory effect of erythromycin and other macrolide antibiotics on the mono-N-dealkylation metabolism of disopyramide with human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264(3): 1425-1431.*PMID:* 8450476.

36. Borron S.W., Scherrmann J.M., Baud F.J. Markedly altered colchicine kinetics in a fatal intoxication: examination of contributing factors. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15(11): 885-890. *doi:*10.1177/096032719601501104.

37. Bohets H., Lavrijsen K., Hendrickx J., van Houdt J., van Genechten V., Verboven P., et al. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of cisapride: in vitro studies of potential co-medication interactions. *Br J Pharmacol* 2000; 129(8): 1655-1667. *doi:*10.1038/sj.bjp.0703246.

38. Allongement de l'intervalle QT et antihistaminiques H1 [QT prolongation and H1 antihistamines]. *La Revue Prescrire [Prescrire Rev]* 2002; 22(230); 494. (in French).

39. Zhou S.F., Xue C.C., Yu X.Q., Li C., Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007; 29(6): 687-710. *doi:*10.1097/FTD.0b013e31815c16f5.

40. Crosta L., Candiloro V., Meli M., Tolomeo M., Rausa L., Dusonchet L. Lacidipine and josamycin: two new multidrug resistance modulators. *Anticancer Res* 1994; 14(6B): 2685-2689.*PMID:* 7872702.

41. Wang L., Kitaichi K., Hui C.S., Takagi K., Takagi K., Sakai M., et al. Reversal of anticancer drug resistance by macrolide antibiotics in vitro and in vivo. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27(8): 587-593. *doi:* 10.1046/j.1440-1681.2000.03308.x.

42. Cambonie G., Sabatier E., Guillaumont S., Masson F., Charbit J., Pidoux O., et al. Digoxine-josamycine : une interaction dangereuse chez l'enfant [Digoxin-josamycin: a dangerous drug interaction in children]. *Arch Pediatr* 2006; 13(8): 1118-1120. *doi:*10.1016/j.arcped.2006.04.021. (In French).

43. Moiseev S.V. Dzhozamicin: otlichitel'nye osobennosti i perspektivy primenenija [Josamycin: distinctive features and application prospects]. *Klinicheskaja farmakologija i terapija [Clinical Pharmacology and Therapy]* 2005; 14(4): 66-71. (In Russ.).

44. Diskussionnye voprosy terapii urogenital'nyh infekcij [Discussion questions of the treatment of urogenital infections]. *Jeffektivnaja farmakoterapija [Effective Pharmacotherapy]* 2015; (33): 34-40. (In Russ.).

45. Pokhaznikova M.A. Vnebol'nichnaja pnevmonija u vzroslyh: osobennosti vedenija v ambulatornyh uslovijah [Community-acquired pneumonia in adults: outpatient treatment].*Rossijskij semejnyj vrach [Russian Family Doctor]* 2016; 20(1): 4-16. *doi:*10.17816/RFD201614-16. (In Russ.).

46. Zaitzev A.A. Vnebol'nichnaja pnevmonija: jepidemiologija, diagnostika i antimikrobnaja terapija [Community-acquired pneumonia: epidemiology, diagnostics and antimicrobal therapy].*Terapija [Therapy]* 2018; 1(19): 63-71. (In Russ.).

47. Penalba C., Bellahcen R. Un cas d'Ergotisme mineur par association de josamycine et de tartrate d'Ergotamine [A case of minor ergotism by combination of josamycin and ergotamine tartrate]. *Médecine et Maladies Infectieuses [Medicine and Infectious Diseases]* 1986; 16(11): 619. *doi:* 10.1016/S0399-077X(86)80070-1. (In French).

48. Juge S., Lauby V., Mallaret M., Musiedlak G., Stanke F., Bessard G. Les interactions entre les dérivés de l'ergot de seigle et les macrolides sont toujours d'actualité: les méfaits de l'automédication [The interactions between ergot derivatives and macrolides are still relevant today: the harmful effects of self-medication]. *La Revue de Médecine Interne [The Journal of Internal Medicine] 16(4):295-295*. *doi:* 10.1016/0248-8663(96)80714-4. (In French).

49. Bel'diev S.N., Berezina E.I., Gavrilenko N.G., Egorova I.V., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu. Germanskoe nabljudatel'noe issledovanie perenosimosti kishechnorastvorimoj formy acetilsalicilovoj kisloty i ego opisanie v otechestvennyh publikacijah 2009-2018 gg. [German observational study of the tolerability of enteric-coated acetylsalicylic acid and its presentation in Russian publications 2009-2018]. *Medicina [Medicine]* 2019; 7(1): 26-41. *doi:*10.29234/2308-9113-2019-7-1-26-41. (In Russ.).

50. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Gavrilenko N.G., Berezina E.I., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu. Otrazhenie zarubezhnyh dannyh ob ul'cerogennom dejstvii nikorandila v otechestvennyh publikacijah 2009-2018 godov [The reflection of foreign data on nicorandil-induced ulcerations in Russian publications in 2009-2018 years]. *Medicina [Medicine]* 2019; 7(2): 40-58. *doi:*10.29234/2308-9113-2019-7-2-40-58. (In Russ.).

51. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Platonov D.Yu. Rekomendacii po primeneniju peroral'nyh antikoaguljantov u pacientov pozhilogo vozrasta: kriterii Birsa i dokazatel'naja medicina [Recommendations on the use of oral anticoagulants in elderly patients: Beers criteria and evidence-based medicine]. *Medicina [Medicine]* 2019; 7(4): 1-11. *doi:* 10.29234/2308-9113-2019-7-4-1-11. (In Russ.).

52. Bel'diev S.N., Egorova I.V., Kononova A.G., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu., Kolbasnikov S.V. Spornye voprosy jeradikacii Helicobacter pylori u pacientov, prinimajushhih prjamye oral'nye antikoaguljanty [Controversial issues of Helicobacter pylori eradication in patients taking direct oral anticoagulants]. *Jeffektivnaja farmakoterapija [Effective Pharmacotherapy]*2020; 16 (1): 84-90. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-1-84-90. (In Russ.).

53. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Instrukcija po primeneniju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenenija Klacid (klaritromicn; tabletki, pokrytye plenochnoj obolochkoj) [The State Register of Medicinal Products of the Russian Federation. Klacid (clarithromycin; film-coated tablets): summary of product characteristics]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru (cited: May 30, 2020). (In Russ.).

54. Bel'diev S.N., Medvedeva I.V., Platonov D.Yu. Lekarstvennye vzaimodejstvija novyh peroral'nyh antikoaguljantov: vnutri i vne jacheek tablicy [Drug interactions of new oral anticoagulants: inside and outside table cells]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology].* 2017; 13(5): 716-724. *doi:* 10.20996/1819-6446-2017-13-5-716-724. (In Russ.).

55. Cornett E., Novitch M.B., Kaye A.D., Pann C.A., Bangalore, H.S., Allred G., et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgrad Med* 2017; 129(7): 715-724. *doi:* 10.1080/00325481.2017.1362938.

56. Vermeer L.M., Isringhausen C.D., Ogilvie B.W., Buckley D.B. Evaluation of ketoconazole and its alternative clinical CYP3A4/5 inhibitors as inhibitors of drug transporters: the in vitro effects of ketoconazole, ritonavir, clarithromycin, and itraconazole on 13 clinically-relevant drug transporters. *Drug Metab Dispos* 2016; 44(3): 453-459. *doi:* 10.1124/dmd.115.067744.

57. Sychev D.A. Rekomendacii dlja farmacevticheskih kompanij po izucheniju biotransformacii i transporterov novyh lekarstvennyh sredstv: dizajn issledovanij, analiz dannyh i vnesenie informacii v instrukcii po primeneniju [Recommendations for pharmaceutical companies on the study of biotransformation and transporters of new drugs: research design, data analysis and entering information in the instructions for use]. Moscow: 2009. URL: http://www.regmed.ru/Content/Doc.aspx?id=26a9128c-ee32-4469-9c64-5c666339049e (cited: May 30, 2020). (In Russ.).

58. Savelieva I., Camm A.J. I_f inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety.*Drug Saf* 2008; 31(2): 95-107. *doi:* 10.2165/00002018-200831020-00001.

59. Zakharov A.V., Varlamova E.V., Lagunin A.A., Dmitriev A.V., Muratov E.N., Fourches D., et al. QSAR modeling and prediction of drug-drug interactions. *Mol Pharm* 2016; 13(2): 545-556.*doi:* 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00762.

60. Chebotarev V.V., Aschakov M.S., Chebotareva N.V., Shchetinin E.V. Makrolidy v lechenii urogenital'noj infekcii: dokazannaja jeffektivnost' ili marketingovaja politika farmacevticheskih kompanij? [Macrolides in the treatment of urogenital infections: proven efficacy or marketing policy of pharmaceutical companies?] *Medicina [Medicine]* 2018; 6(1): 25-41. *doi:*10.29234/2308-9113-2018-6-1-25-41. (In Russ.).

Изменения морфологии S. aureus в условиях их культивирования в присутствии антибактериальных препаратов

Андреевская С. Г.[1]
к.м.н., старший научный сотрудник, лаборатория индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов

Шевлягина Н. В.[1,2]
к.м.н., старший научный сотрудник, лаборатория индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов, врач-бактериолог

Псеунова Д. Р.[2]
заведующий, отдел бактериологии

1 – ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава РФ, г. Москва.
2 – ООО «Лаборатория Гемотест», г. Москва.

***Автор для корреспонденции:** Шевлягина Наталья Владимировна; **e-mail:** microbanatomy@gmail.com*
***Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.*
***Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Аннотация

Актуальным остается поиск новых, в том числе микроскопических, методов выявления и идентификации возбудителя в биологическом материале. Изучение изменений ультраструктуры микроорганизмов в результате воздействия различных групп антибиотиков представляется немаловажным, так как морфология бактериальной клетки значительно меняется в зависимости от условий культивирования. Цель исследования: 1. Выявить характер изменений ультраструктуры сохранившихся бактериальных клеток S. aureus, культивированных в присутствии антибиотиков. 2. Определить жизнеспособность той части популяции S. aureus, которая сохранилась в условиях воздействия подавляющих концентраций антибактериальных препаратов. 3. Определить, являются ли ультраструктурные изменения референсного штамма S. aureus ATCC 25923 в предлагаемых условиях полностью отражающими характер этих изменений для штаммов, выделенных из клинического материала. Материалы и методы. Для исследования ультраструктуры S. aureus были использованы три штамма S. aureus, выделенных из биологического материала и референсный штамм S. aureus ATCC 25923. Использованные штаммы S. aureus культивировали в присутствии антибактериальных препаратов разных фармакологических групп в условиях проведения теста определения антибиотикочувствительности диско-диффузионным методом. Анализ был проведен на основании данных, полученных с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). В процессе пробоподготовки для СЭМ была применена техника отпечатка бактерий с агаризованной питательной среды. Результаты и выводы. Наиболее общим признаком для штаммов клинических изолятов S. aureus явилось формирование большого количества бактериальных клеток специфической дисковидной формы в зонах воздействия антибиотиков бактериостатического механизма действия. В условиях применения бактерицидных препаратов часть популяции сохраняла сферическую форму, другая часть имела неправильные очертания. Изменения размеров бактериальных клеток в зонах подавления роста имели разнонаправленный характер. Культивирование бактерий в условиях воздействия подавляющих концентраций антибактериальных препаратов стимулировало выработку экзоклеточного матрикса. Ультраструктурные признаки фенотипической изменчивости референсного штамма S. aureus ATCC 25923 не полностью соответствовали изменениям морфологии бактериальных клеток штаммов клинических изолятов. Жизнеспособность сохранившихся в зонах подавления роста бактерий была подтверждена во всех случаях воздействия антибиотиков, кроме гентамицина. Таким образом, проведенное исследование выявило характер изменений ультраструктуры S. aureus как проявлений фенотипической изменчивости микроорганизмов в ответ на присутствие различных по механизму действия антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: ультраструктура S. aureus, антибактериальные препараты, сканирующая электронная микроскопия, фенотипическая изменчивость S. aureus, биопленка.

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-31-49

Для цитирования: Андреевская С. Г., Шевлягина Н. В., Псеунова Д. Р. Изменения морфологии S. aureus в условиях их культивирования в присутствии антибактериальных препаратов. *Медицина* 2020; 8(2): 31-49.

Наиболее частой причиной неэффективности антибиотикотерапии является резистентность микроорганизмов к различным группам антибактериальных препаратов. Этиотропная терапия, назначенная в лечебном учреждении как эмпирически, так и на основании результатов определения чувствительности к антибиотикам выделенного штамма, в части случаев не дает ожидаемой быстрой положительной динамики состояния пациента. Это приводит к замене препарата или удлинению курса лечения. Не исключено, что наличие длительных остаточных явлений, рецидивов, и развитие хронического инфекционного процесса в определенной степени являются последствиями неэффективности противомикробной терапии в дебюте заболевания [5,18,24]. Механизмы развития резистентности микроорганизмов к антибиотикам на биохимическом и генетическом уровнях являются предметом, активно изучаемым в последние десятилетия [4,5,15,19,20,23].

Наряду с этим, определенные трудности по-прежнему представляет выделение бактериальной культуры из биологического материала, особенно из крови пациентов при подозрении на бактериемию. Следовательно, не теряет актуальности поиск новых, в том числе и микроскопических, методов выявления и идентификации возбудителя. Изучение изменений ультраструктуры микроорганизмов, возникающих в результате воздействия на них различных групп антибиотиков, представляется в этой связи немаловажным, так как морфология бактериальной клетки значительно меняется в зависимости от условий культивирования. Большое количество работ было посвящено изменению ультраструктуры различных микроорганизмов, как в эксперименте, так и в биологическом материале, полученном от пациентов. Большинство из них основывались на данных трансмиссионной электронной микроскопии, что позволило выявить изменения ультраструктуры клеточной стенки и внутренних элементов бактериальной клетки [7,10,22,23,25].

S. aureus – грамположительная бактерия, являющаяся этиологическим фактором широкого спектра воспалительных процессов, от локальных до генерализованных. В значительной части случаев эффективность терапии этих заболеваний представляет непростую задачу в связи с множественной устойчивостью штаммов этого микроорганизма к антибактериальным препаратам [18,24].

В настоящее время для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам общепринятыми являются диффузионные методы и методы последовательных серийных разведений. В нашем исследовании научный интерес был представлен изучением спектра морфологических изменений S. aureus, возникающих в условиях их культивирования в присутствии антибактериальных препаратов, с использованием диско-диффузионного метода определения чувствительности к антибиотикам в качестве экспериментальной модели.

Особенность настоящего исследования заключается в применении сканирующей электронной микроскопии для анализа ультраструктуры микроорганизмов, культивировавшихся и сохранившихся в зонах воздействия подавляющих доз антибиотиков на агаризованной питательной среде. Более того, сканирующая электронная микроскопия была проведена без механического воздействия на колонии и предварительного обезвоживания. Предложенный способ подготовки препаратов и единые условия культивирования золотистого стафилококка в присутствии антибактериальных препаратов послужили основой для получения сравнимых результатов.

Цель исследования

1. Выявить характер изменений ультраструктуры сохранившихся бактериальных клеток S. aureus, культивированных в присутствии антибиотиков. 2. Определить жизнеспособность той части популяции S. aureus, которая сохранилась в условиях воздействия подавляющих доз антибактериальных препаратов. 3. Определить, являются ли ультраструктурные изменения референсного штамма S. aureus ATCC 25923 в предлагаемых условиях полностью отражающими характер этих изменений для штаммов, выделенных из клинического материала.

Материалы и методы

Для исследования ультраструктуры S. aureus были использованы три клинических изолята, полученные из кала взрослых пациентов в количестве $1x10^6$ КОЕ/мл при микробиологическом анализе микрофлоры кишечника, и референсный штамм S. aureus ATCC 25923 (из музейной коллекции лаборатории индикации и ультраструктурного анализа НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи).

Видовое типирование штаммов клинических изолятов S. aureus было подтверждено с помощью метода матрично-активируемой лазерной десорбции-ионизации (МАЛДИ) и масс-спектрометрического анализатора MALDI-TOF (Bruker, Германия) (показатель score value соответствовал достоверной идентификации до вида и был равен 2,36) [1].

Тест на чувствительность к антибиотикам выделенных клинических изолятов S. aureus был проведен с помощью широко и успешно применяемого в клинической практике диско-диффузионного метода в соответствии с Клиническими рекомендациями определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (версия 2015-02) и методическими указаниями [2,3].

В работе были использованы антибактериальные препараты, относящиеся к разным фармакологическим группам: бензилпенициллин, гентамицин, эритромицин, офлоксацин, клиндамицин, цефокситин, линезолид.

Стандартизированные диски с антибактериальным препаратами (Himedia Laboratories Pvt, Индия) содержали определенное количество антибиотика [2], при диффузии которого в агаризованную питательную среду в ней создавалась подавляющая концентрация, влияющая на рост посеянных на агар бактерий.

Определение диаметра зон подавления роста (ЗПР) и интерпретация чувствительности S. aureus к антибиотикам проведены автоматическим способом с помощью анализатора ADAGIO (Bio-Rad Laboratories, США).

Перед анализом ультраструктуры клинических изолятов S. aureus, обнаруживаемых в ЗПР, с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) образцы были фиксированы в парах 10% раствора формалина в течение 1 суток. С поверхности зон подавления роста клинических изолятов и референсного штамма S. aureus произведены отпечатки на кремниевые пластины, которые затем были прикреплены к алюминиевым столикам с помощью двустороннего угольного скотча. На поверхность отпечатков было напылено золото толщиной 5 нм в установке «SPI-MODULE Sputter Coater» (SPI Supplies, США). Исследование было проведено с помощью сканирующего двулучевого электронного микроскопа Quanta 200 3D (FEI Company, США) в режиме высокого вакуума, при ускоряющем напряжении 5-10 кВ.

По результатам определения чувствительности к антибиотикам диско-диффузионным методом, изученные штаммы клинических изолятов S. aureus, а также референсный штамм S. aureus ATCC 25923, были чувствительны ко всем использованным антибактериальным препаратам, кроме пенициллина. ЗПР при определении чувствительности к пенициллину для клинических изолятов отсутствовала, для референсного штамма S. aureus ATCC 25923 – составила 12 мм. Макроскопически все зоны подавления роста были полностью прозрачными, с четкой границей. Для контроля был использован штамм клинического изолята S. aureus, а также референсный штамм S. aureus ATCC 25923, подготовленные как и для постановки теста на чувствительность к антибиотикам, но без использования дисков с антибиотиками.

Для определения жизнеспособности S. aureus после воздействия антибиотиков разных групп были проведены посевы из зон подавления роста всех использованных в работе штаммов на кровяной агар (BioMerieux, Франция).

Результаты

Результаты исследования ультраструктуры штаммов клинических изолятов, культивированных без присутствия антибиотиков и в зоне диффузии пенициллина. Контроль. В качестве контроля были изучены отпечатки бактериальных культур всех исследованных штаммов с агаризованной питательной среды Мюллер-Хинтон (Himedia Laboratories Pvt, Индия) без использования дисков с антибактериальными препаратами. Контрольные препараты были представлены многочисленными, многослойно расположенными бактериальными клетками сферической формы с ровными очертаниями и гладкой поверхностью, плотно прилежавшими друг к другу, имевшими средний размер 630 ± 40 нм (рис. 1 а). Часть из них имела сформированную перегородку деления. Все исследованные штаммы клинических изолятов были устойчивы к пенициллину, и визуально зона подавления роста не определялась. Бактериальные клетки S. aureus в препаратах, полученных из зоны диффузии пенициллина, располагались многослойно и морфологически не отличались от культивированных без присутствия антибиотиков (рис. 1 б).

Рис. 1 а. Морфология штамма клинического изолята S. aureus, культивированного на питательной среде Мюллер-Хинтон без применения дисков с антибиотиками. Контроль.

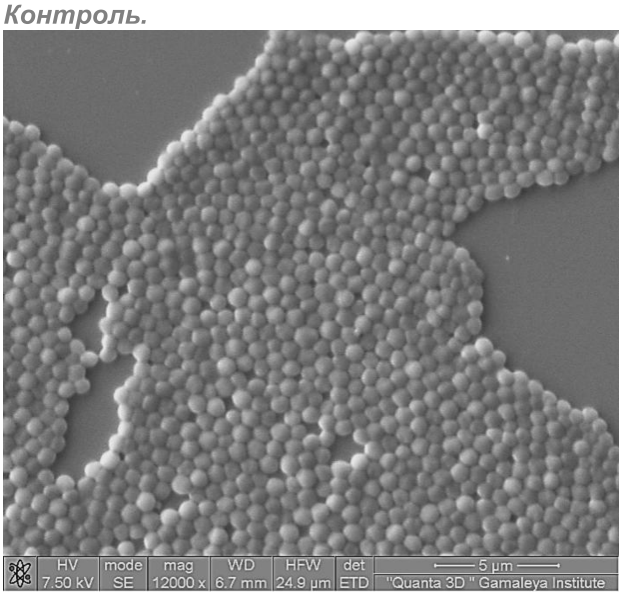
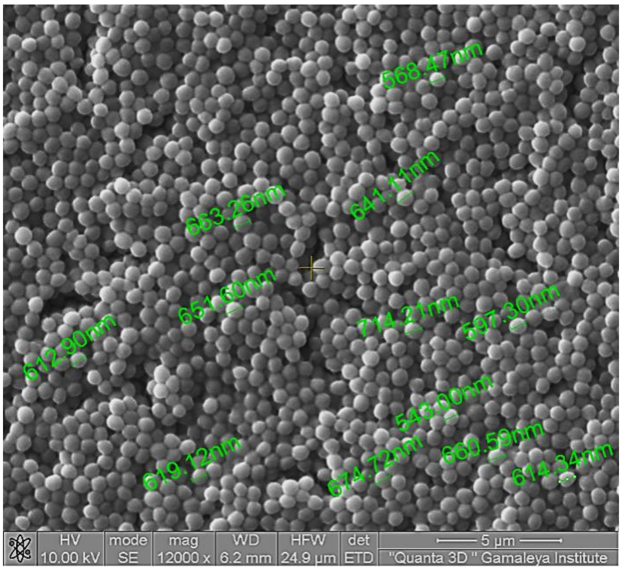


Рис. 1 б. Морфология штамма клинического изолята S. aureus, культивированного в зоне диффузии пенициллина.



Результаты исследования характера изменений ультраструктуры клинических изолятов S. aureus в условиях культивирования в присутствии антибактериальных препаратов различного механизма действия. Изучение отпечатков с зон подавления роста трех клинических изолятов S. Aureus с помощью сканирующей электронной микроскопии показало, что во всех образцах бактерии в том или ином количестве присутствовали на поверхности агаризованной питательной среды зоны подавления роста. Их количество постепенно уменьшалось по мере приближения к диску. Бактерии присутствовали также и в непосредственной близости от него.

Спектр препаратов, используемых для оценки чувствительности к антибиотикам диско-диффузионным методом представлен препаратами различных фармакологических групп, отличающимися механизмом их воздействия на бактериальные клетки. Тем не менее, были зафиксированы общие признаки морфологических изменений S. aureus, регистрировавшиеся в зонах подавления роста под воздействием антибиотиков, к которым изученные штаммы клинических изолятов были чувствительны.

В подавляющем большинстве образцов было отмечено присутствие микроорганизмов с измененной формой в диапазоне от сферической до дисковидной двояковогнутой (рис. 2 а). Следует отметить особенности выраженности этого признака в ЗПР различных антибиотиков. Так, в зонах воздействия клиндамицина, линезолида и эритромицина дисковидные формы S. aureus, представлявшие собой практически спавшиеся клеточные стенки, были выявлены в большом количестве. Наряду с ними в препарате сохранялись микроорганизмы сферической формы. В области зоны подавления роста, ближайшей к диску с антибиотиком, по-прежнему сохранялись как резко измененные, так и внешне сохранные формы бактериальных клеток, слой бактерий становился тоньше. В непосредственной близости к диску в препаратах отсутствовали дисковидные формы микроорганизмов, тогда как бактерии сферической формы сохранялись в значительном количестве.

В ЗПР под воздействием офлоксацина и гентамицина дисковидные формы клеток были единичными и представлены в одном из трех клинических штаммов (рис. 2 б). В препаратах из зоны подавления роста под воздействием цефокситина дисковидные формы S. aureus не выявлены во всех клинических изолятах.

Рис. 2 а. Сферические, уплощенные и дисковидные формы бактериальных клеток S. aureus в зонах подавления роста под воздействием эритромицина.

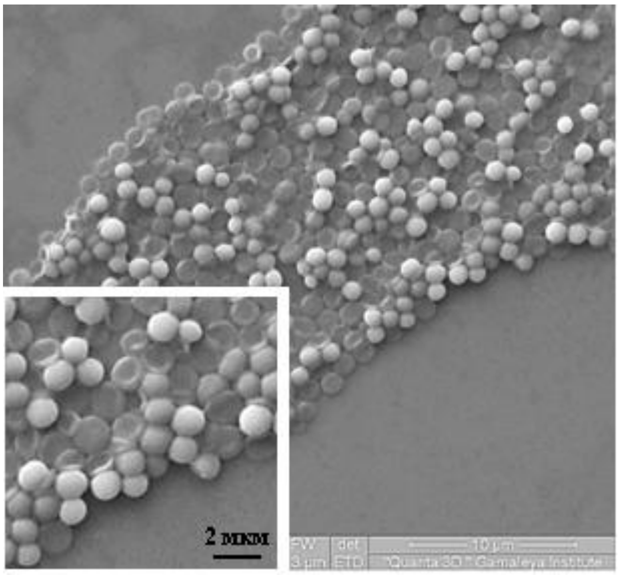
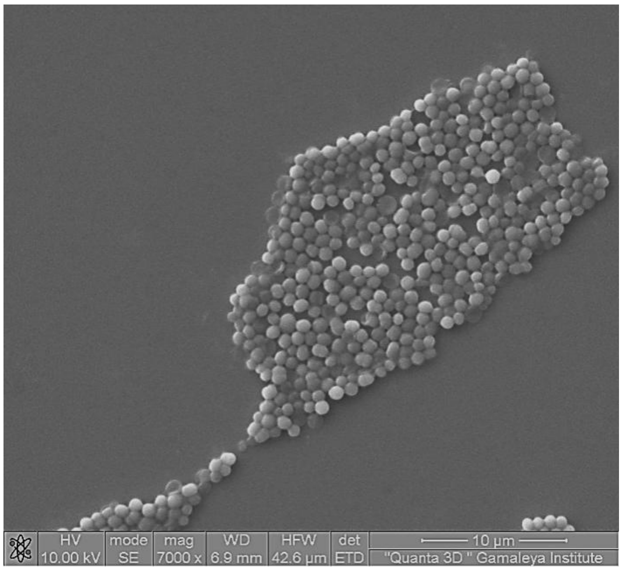


Рис. 2 б. Единичные S. aureus дисковидной формы в зонах подавления роста под воздействием гентамицина среди сохранивших сферическую форму бактериальных клеток.



Кроме дисковидных, в препаратах встречались бактериальные клетки неправильных форм. В зонах подавления роста эритромицина, линезолида и офлоксацина полиморфизм был наиболее выражен (рис. 3 а и б).

Рис. 3 а. Полиморфизм S. aureus в зоне подавления роста под воздействием линезолида.

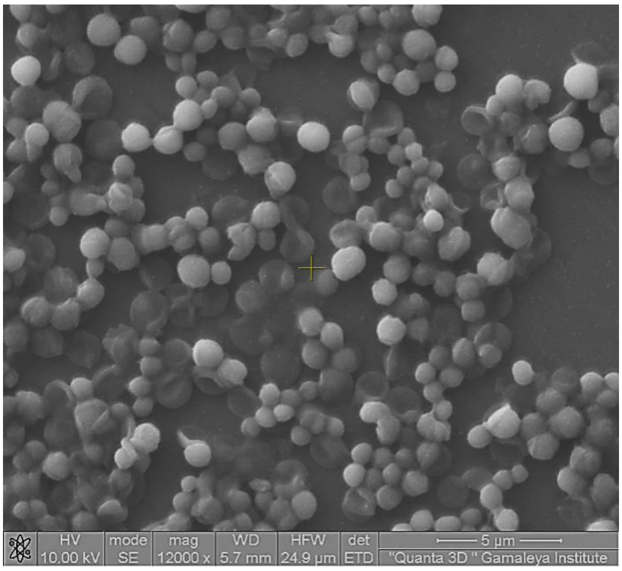
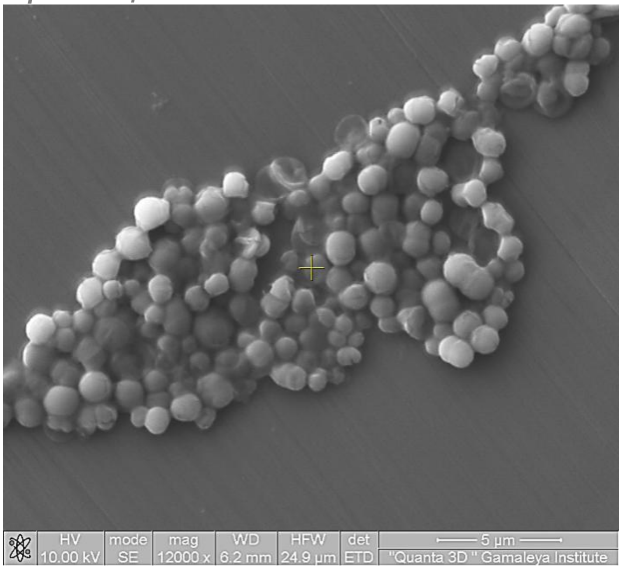


Рис. 3 б. Разнообразные формы S. aureus в зоне подавления роста под воздействием офлоксацина.



Следующим постоянным морфологическим признаком воздействия антибиотиков на микроорганизмы было изменение их размеров. Так, под воздействием эритромицина и клиндамицина средний размер сохранивших сферическую форму бактериальных клеток примерно в 1,5-2 раза превышал средний размер клеток S. aureus, культивируемых без взаимодействия с антибиотиками (0,6 мкм), и достигал значений до 1,23 мкм (рис. 4 а). В ЗПР в присутствии линезолида обращала на себя внимание диссоциация размеров бактериальных клеток в широких пределах от 400 нм до 1,3 мкм. (рис. 4 б).

Рис. 4 а. Размеры S. aureus в зоне подавления роста под воздействием эритромицина в 1,5-2 раза превышают размеры интактных.

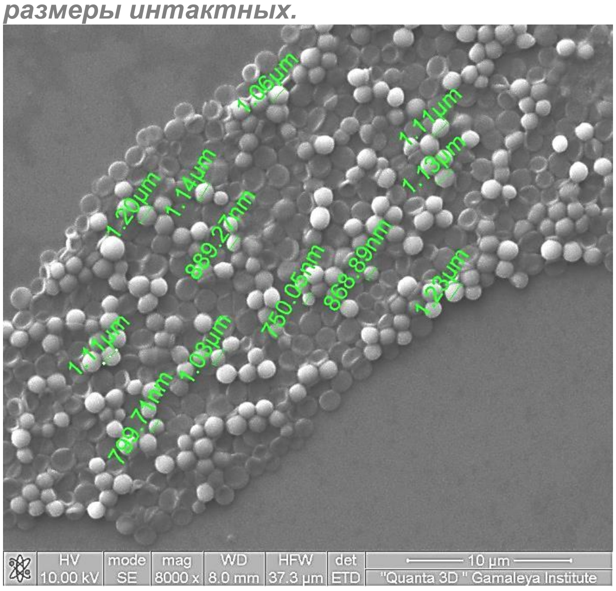
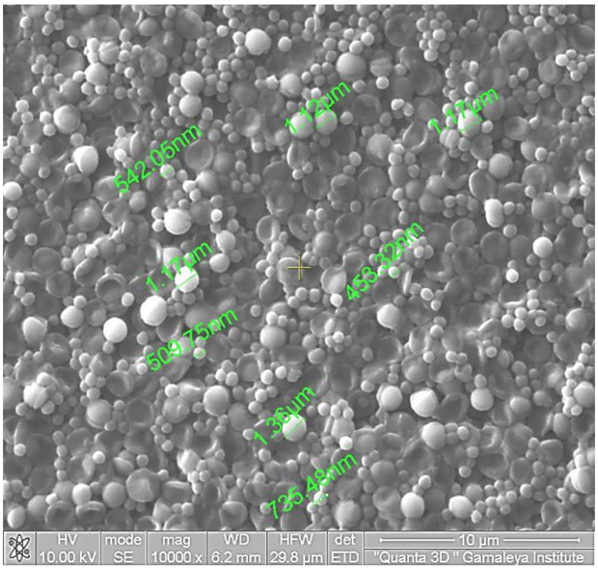


Рис. 4 б. Выраженная диссоциация размеров бактериальных клеток S. aureus в присутствии линезолида.



Под воздействием офлоксацина и гентамицина размеры бактериальных клеток от средних для интактных клеток в зоне роста изменялись в сторону увеличения – до 850-1000 нм, по мере приближения к диску. Иная тенденция была отмечена при культивировании S. aureus в присутствии цефокситина. В данном случае бактерии на всем протяжении ЗПР имели средний размер интактной бактериальной клетки S. aureus (600 нм) с небольшим диапазоном.

Третьим признаком изменения морфофункционального состояния клеточной культуры S. aureus в описываемых условиях было наличие экзоклеточного матрикса, объединявшего бактериальные клетки между собой, что соответствует морфологическим критериям биопленки. В большинстве препаратов, в особенности в присутствии линезолида и офлоксацина, экзоклеточный матрикс был сформирован как непосредственно в области зоны подавления роста, так и за ее пределами (рис. 5 а и б).

Рис. 5 а. Выраженный слой экзоклеточного матрикса на поверхности слоя S. aureus за пределами зоны подавления роста линезолидом.

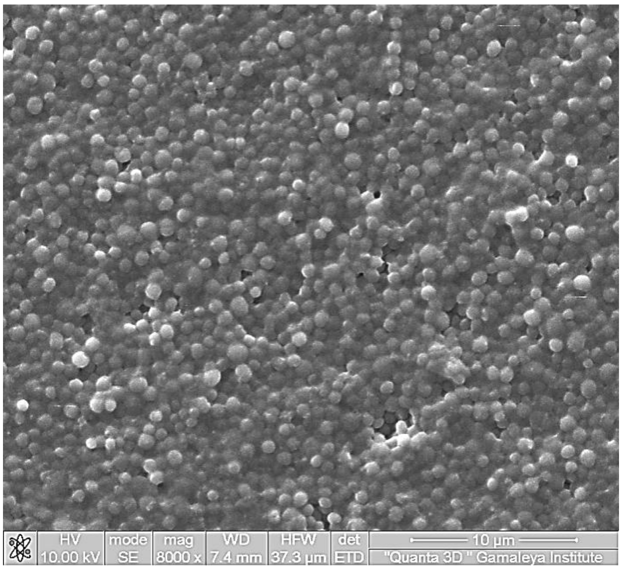
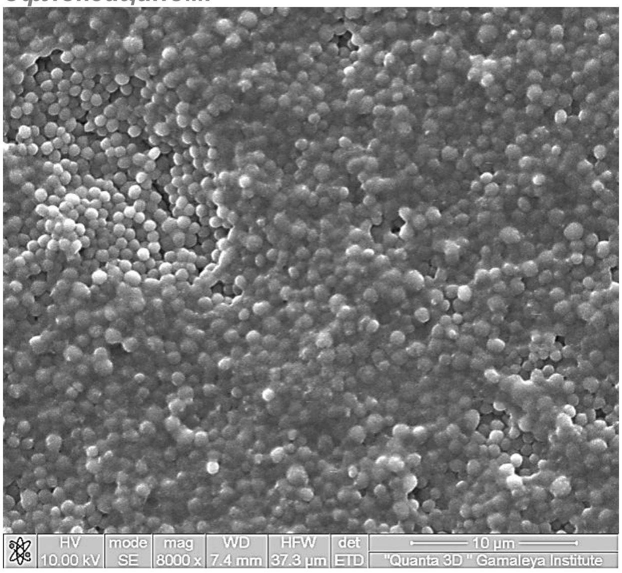


Рис. 5 б. Выраженный слой экзоклеточного матрикса на поверхности слоя S. aureus за пределами зоны подавления роста офлоксацином.



Количество и характер распределения экзоклеточного матрикса в зонах подавления роста штаммов клинических изолятов несколько отличались друг от друга и зависели от того, в присутствии какого антибиотика культивировались бактерии. Однако можно сказать, что общим признаком было разделение популяции бактерий: часть бактериальных клеток были сгруппированы и объединены экзоклеточным матриксом, другая часть располагалась единично, парами или группами без формирования матрикса (рис. 5 в и г).

Рис. 5 в. Свободно расположенные и объединенные внеклеточным матриксом бактериальные клетки S. aureus в непосредственной близости к диску с линезолидом.

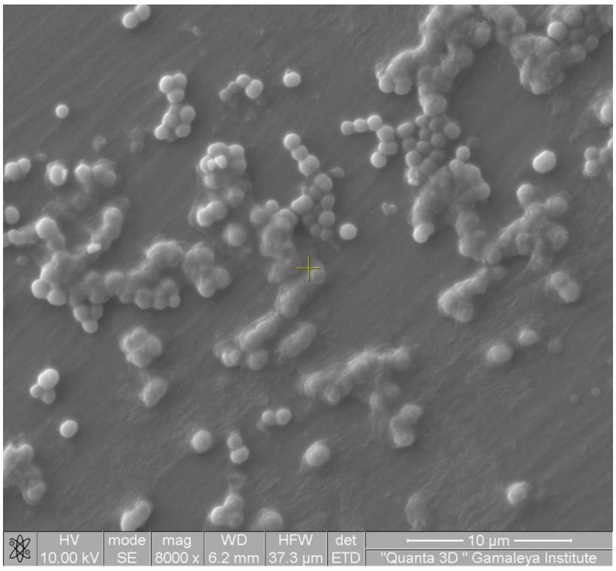
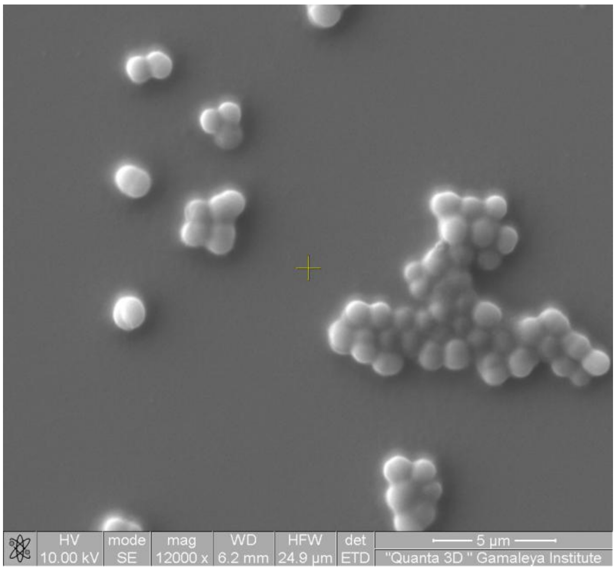


Рис. 5 г. Свободно расположенные пары и объединенные внеклеточным матриксом группы S. aureus в ЗПР под воздействием гентамицина.



Следующим критерием оценки морфофункционального состояния S. aureus в условиях культивирования в присутствии антибиотиков стало наличие признаков деления бактерий. Сформированные перегородки деления в том или ином количестве были зафиксированы практически во всех исследованных образцах, как на периферии, так и в центре зоны подавления роста (рис. 6 а и б).

Рис. 6 а. Сформированные перегородки деления S. aureus в ЗПР под воздействием клиндамицина.

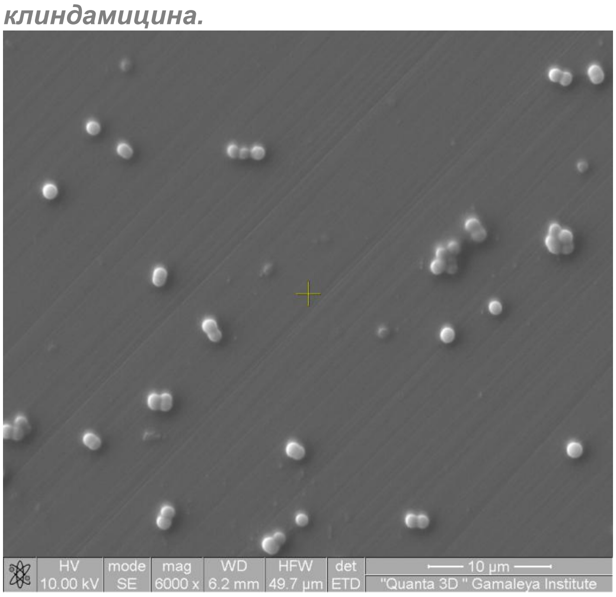
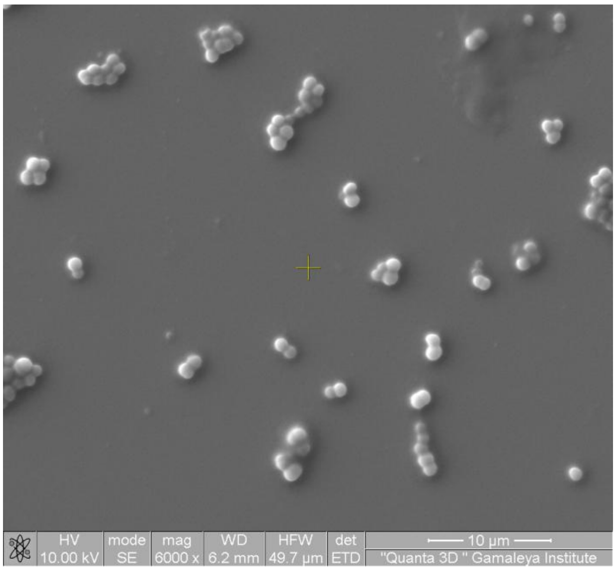


Рис. 6 б. Признаки деления S. aureus в ЗПР под воздействием гентамицина.



Использованная в исследовании техника отпечатков позволила получить изображение не только самих бактериальных клеток. Одновременно можно было оценить изменения в окружающей бактерии питательной среде, если в процессе культивирования на поверхности появлялись продукты жизнедеятельности или деградации клеток. В подавляющем большинстве препаратов были выявлены лишь редкие мелкие кристаллоподобные структуры вокруг скоплений бактериальных клеток. Отличались по этому признаку лишь препараты из зон подавления роста офлоксацина и цефокситина. Наряду с тем, что этим образцам были присущи все те признаки, которые описаны выше, с поверхности твердой питательной среды в некоторых участках были получены отпечатки значительного количества гомогенного вещества, морфологически идентичного экзоклеточному матриксу (рис.7 а и б). Кроме гомогенного, материал содержал и гранулярный компонент, со средним размером гранулы около 200 нм. Гранулы имели однородные размер, форму и электронную плотность, и в некоторых случаях признаки бинарного деления, что позволило отнести их к микроформам исследуемых бактерий (рис. 7 а и б).

Рис.7 а. Гомогенное вещество (возможно, экзоклеточный матрикс) и гранулярный компонент на фоне морфологически сохранившихся бактериальных клетокS.aureus в условиях культивирования в присутствии офлоксацина.

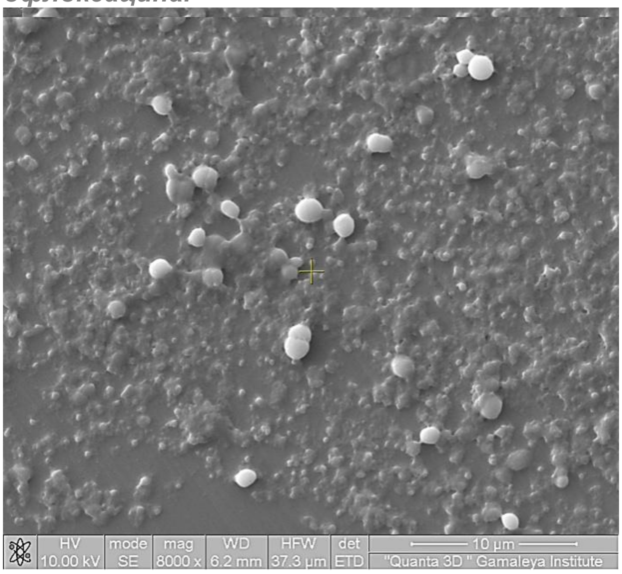
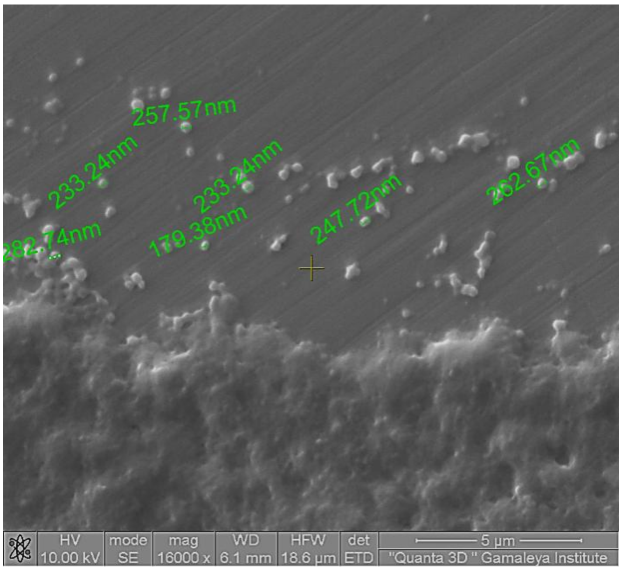


Рис. 7 б. Гомогенное вещество (возможно, экзоклеточный матрикс) и микроформы S. aureus в условиях культивирования в присутствии цефокситина.

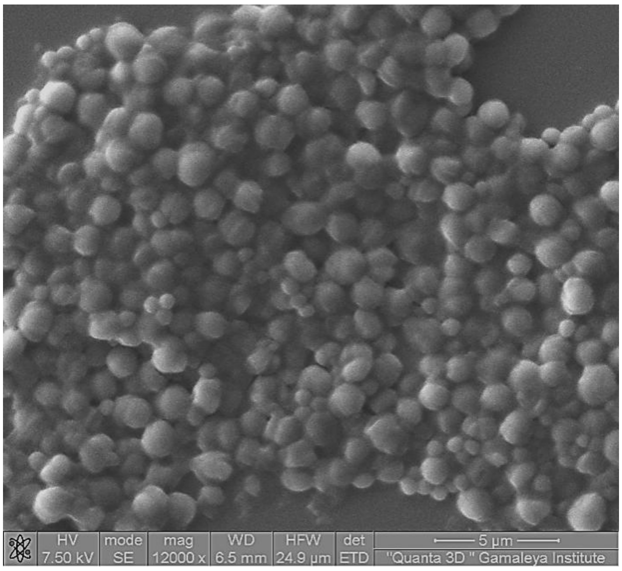


Результаты изменений ультраструктуры референсного штамма S. aureus ATCC 25923 в условиях культивирования в присутствии подавляющих концентраций антибактериальных препаратов различного механизма действия. В контрольном препарате морфология бактериальных клеток референсного штамма S. aureus ATCC 25923, культивировавшегося без присутствия антибактериальных препаратов, не отличалась от бактериальных клеток штаммов клинических изолятов. Микроорганизмы, средний размер которых составил 630±30 нм, были правильной сферической формы, плотно прилежали друг к другу без формирования экзоклеточного матрикса.

Изучение ультраструктуры референсного штамма S. aureus ATCC 25923 в условиях культивирования в присутствии антибактериальных препаратов выявило некоторые отличия их от штаммов клинических изолятов.

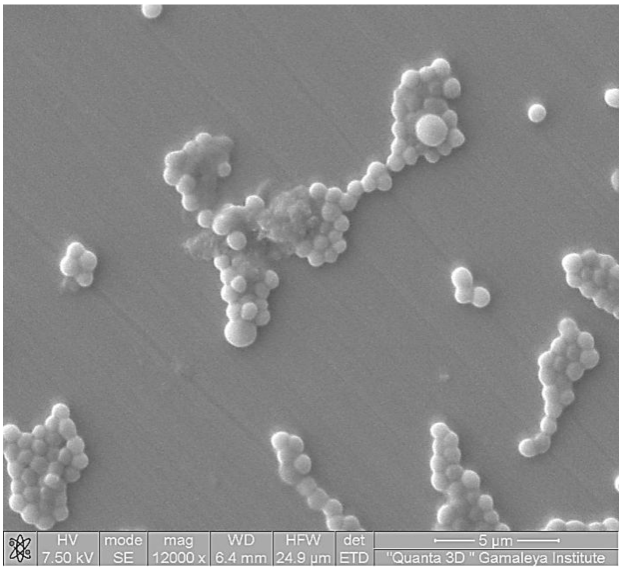
Несмотря на подтвержденную устойчивость к воздействию пенициллина, зона подавления роста в случае воздействия его на референсный штамм S. aureus ATCC 25923 составляла 12 мм. В отпечатках из этой зоны были выявлены выраженные изменения морфологии бактериальных клеток в виде изменения формы, контуров, диссоциации размеров, наличия экзоклеточного матрикса. (Рис. 8)

Рис. 8. Изменения морфологии бактериальных клеток S. aureus ATCC 25923 в зоне подавления роста при воздействии пенициллина. Бактериальные клетки S. aureus имели неправильную форму, наблюдалась диссоциация их размеров и наличие экзоклеточного матрикса.



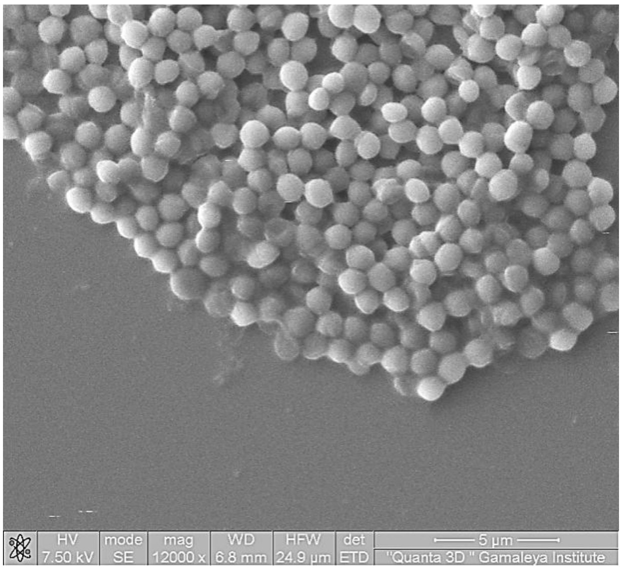
Образование большого количества дисковидных форм бактерий в условиях культивирования в присутствии антибиотиков бактериостатического механизма действия для референсного штамма S. aureus не было столь характерным, как для штаммов клинических изолятов, а в зоне воздействия эритромицина дисковидные формы бактерий отсутствовали (рис.9).

Рис. 9. Отсутствие дисковидных форм S. aureus ATCC 25923 в зоне воздействия эритромицина.



Обнаружено также отсутствие экзоклеточного матрикса при культивировании бактерий в зоне воздействия линезолида, что, в свою очередь, отличало морфологию референсного штамма от штаммов клинических изолятов (рис.10).

Рис. 10. Отсутствие экзоклеточного матрикса, объединяющего клетки S. aureus ATCC 25923 в зоне воздействия линезолида.



Микроформы бактерий референсного штамма S. aureus ATCC 25923 не были выявлены в препаратах в присутствии цефокситина, в небольшом количестве определялись в препаратах под воздействием офлоксацина, тогда как во всех трех препаратах клинических штаммов обнаружены микроформы бактерий и гомогенный материал в ЗПР под воздействием обоих этих препаратов.

Результаты определения жизнеспособности популяции S. aureus, сохранившихся в зонах подавления роста. Был получен рост S. aureus из ЗПР всех антибиотиков, за исключением гентамицина. Во всех случаях посевов из ЗПР, в том числе и у референсного штамма S. aureus ATCC 25923 после воздействия гентамицином, рост колоний на кровяном агаре отсутствовал.

Обсуждение

Результатом проведенного исследования стало выявление нескольких уровней изменений морфофункциональной организации популяции S. aureus в условиях ее культивирования в присутствии антибактериальных препаратов различного механизма действия.

На уровне отдельной бактериальной клетки S. aureus признаками явились, в первую очередь, выраженные изменения формы и размеров. Под воздействием антибиотиков бактериостатического механизма действия форма большого количества бактериальных клеток S. aureus становилась дисковидной, представляя собой спавшуюся клеточную стенку бактерий в результате, вероятно, лизиса внутренних ее компонентов. Столь выраженное изменение морфологии не было характерно для S. aureus из зон подавления роста под воздействием антибактериальных препаратов с бактерицидным механизмом действия. В непосредственной близости с диском, содержавшим антибактериальный препарат, сохранялись только бактерии сферической формы.

Что касается изменения размеров микроорганизмов, то выраженность этого признака также в большей степени была характерна для зон воздействия бактериостатическими антибиотиками. При этом обращало на себя внимание то, что изменения размеров бактериальных клеток имели разную направленность, то есть наряду с резко увеличенными, до 2 раз, присутствовали и значительно уменьшенные в размерах микроорганизмы. Возможно, что резкое увеличение их размеров являлось признаком перехода от физиологического состояния к началу процесса разрушения внутренних структур. Однако в литературе имеются сведения о возможном резком утолщении клеточной стенки бактерий под воздействием антибиотиков [6,7]. Поэтому не исключено, что этот процесс является составляющим механизма выживания и приспособления к условиям воздействия повреждающего фактора, к которым относится и антибактериальный препарат.

Примененная техника получения отпечатков позволила также охарактеризовать изменения морфологии S. aureus в описываемых условиях на уровне межклеточного взаимодействия. Стало, в частности, очевидно, что воздействие антибактериальных препаратов активирует процессы выработки экзоклеточного матрикса, то есть способствует образованию биопленки. Эти факты являются иллюстрациями к результатам исследований, проведенным ранее другими авторами с помощью других методов [6,11,12,20,21].

Что касается изменений на уровне популяции, то следует отметить, что, по результатам электронно-микроскопического исследования, несмотря на резкое снижение численности в условиях культивирования в присутствии антибиотиков, часть популяции сохраняет структурные признаки, присущие интактным бактериальным клеткам, способность к делению и формированию биопленки. С большой долей вероятности можно говорить, что морфологически сохранные бактериальные клетки представляют собой так называемые «персистеры» (переживающие формы), которые могут играть значимую роль в условиях in vivo [8,9,13-17].

В нашем исследовании это успешно подтверждено бактериологическим методом, с помощью которого удалось доказать жизнеспособность этой части популяции.

Продукты жизнедеятельности бактерий, которые обнаружены в зонах подавления роста, могут содержать антигенные структуры, небезразличные для организма, в случае их образования в условиях *in vivo*. Каковы роль и клиническое значение выявленных в результате исследования микроформ бактерий, сформировавшихся в условиях культивирования в присутствии офлоксацина и цефокситина, остается неясным. Можно предполагать, что они представляют собой некие переходные формы, способные, в зависимости от условий, осуществить тот или иной сценарий развития бактериальной клетки.

Исследование показало, что морфофункциональные изменения референсного штамма S. aureus ATCC 25923 не полностью идентичны изменениям, описанным для клинических изолятов. Возможно, это свидетельствует об изменении приспособительных механизмов в результате их длительного культивирования.

Заключение

В результате проведенного исследования был выявлен широкий спектр морфологических изменений S. aureus, происходивших под влиянием антибактериальных препаратов. Были обнаружены следующие морфологические проявления фенотипической изменчивости S. aureus в условиях культивирования в присутствии антибактериальных средств:

1. В зонах подавления роста, под воздействием использованных в исследовании антибиотиков, к которым S. aureus был чувствителен, на поверхности питательной среды обнаруживались как морфологически сохранные, так и структурно измененные бактериальные клетки. Количество бактериальных клеток уменьшалось по мере приближения к диску, содержащему антибиотик.

2. Наиболее общим признаком для штаммов клинических изолятов S. aureus, явилось формирование большого количества бактериальных клеток специфической дисковидной формы в зонах воздействия антибиотиков бактериостатического механизма действия. В условиях применения бактерицидных препаратов часть популяции сохраняла сферическую форму, другая часть имела неправильные очертания.

3. Изменения размеров бактериальных клеток в зонах подавления роста имели разнонаправленный характер, иногда в пределах зоны воздействия одного антибиотика. Этот признак также не был строго специфичным. При воздействии цефокситина не было выявлено значимых изменений размеров микроорганизмов.

4. Культивирование бактерий в присутствии антибактериальных препаратов стимулировало выработку экзоклеточного матрикса в разной степени, в зависимости от вида антибактериального препарата.

5. В зонах подавления роста клинических изолятов S. aureus под воздействием цефокситина и офлоксацина, кроме описанных признаков, были выявлены как свободно расположенные микроформы бактерий, так и их скопления, покрытые экзоклеточным матриксом.

6. Фенотипическая изменчивость референсного штамма S. aureus ATCC 25923 характеризовалась в целом теми же признаками, но не полностью соответствовала конкретным изменениям морфологии бактериальных клеток штаммов клинических изолятов, несмотря на стандартизованные условия проведенного исследования. Таким образом референсный штамм S. aureus ATCC 25923 может быть моделью для ультраструктурных исследований, но следует учитывать, что его морфологические характеристики могут не отражать в полной мере спектра изменений других штаммов, в частности, полученных из клинического материала.

7. Жизнеспособность сохранившихся в зонах подавления роста бактерий была доказана при посевах из ЗПР во всех случаях, кроме зоны подавления роста под воздействием гентамицина.

Таким образом, проведенное исследование выявило характер изменений ультраструктуры S. aureus в стандартизированных условиях проведения теста на чувствительность к антибиотикам как проявлений фенотипической изменчивости микроорганизмов в ответ на присутствие различных по механизму действия антибактериальных препаратов. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что при электронно-микроскопических исследованиях клинического или экспериментального материала микроорганизмы одного вида могут быть представлены бактериальными клетками с широким спектром морфологических характеристик, проявляя тем самым, в частности, способность к фенотипической изменчивости в ответ на разнообразные факторы внешнего воздействия. Представляется немаловажным учитывать эти данные для адекватной оценки и анализа результатов электронно-микроскопических исследований клинического и экспериментального материала.

Литература

1. Афанасьев М.В., Миронова Л.В., Басов Е.А., Остяк А.С., Куликалова Е.С., Урбанович Л.Я., Балахонов С.В. MALDI-TOF масс-спектрометрический анализ в ускоренной идентификации микроорганизмов рода Vibrio. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2014; 3:22-30.

2. Клинические рекомендации определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (версия 2015-02).

3. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания 4.2.1890-04. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.

4. Cohen N.R., Lobritz M.A., Collins J.J. Microbial persistence and the road to drug resistance.*Cell Host & Microbe* 2013; 13(6): 632-642.

5. Cosgrove S.E. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 (Suppl 2): 82-9.

6. Elliott G.R, Peterson P.K, Verburg H.A, Freiberg M.R, Hoidal J.R, Quie P.G. Influence of subinhibitory concentrations of penicillin, cephalothin, and clindamycin on Staphylococcus aureus growth in human phagocytic cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982; Nov.22(5): 781-784.

7. Elliott T.S., Greenwood D., Rodgers F.G., O'Grady F. The response of Staphylococcus aureus to benzylpenicillin. *Br J ExpPathol*. 1979; Feb. 60(1):14-23

8. Fauvart M., De Groote V.N., Michiels J. Role of persister cells in chronic infections: clinical relevance and perspectives on anti-persister therapies. *Journal of Medical Microbiology* 2011; 60: 699-709.

9. Gefen, O., Balaban N.Q. The importance of being persistent: heterogeneity of bacterial populations under antibiotic stress. *FEMS Microbiol. Rev.*2009; 33: 704-717. *doi:*10.1111/j.1574-6976.2008.00156.x

10. Hatano K., Nishino T. Morphological alterations of Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes exposed to cefdinir, a new oral broad-spectrum cephalosporin.*Chemotherapy* 1994; 40(2):73-9.

11. Hoffman L.R., D`Argenio D.A., MacCoss M.J., Zhang Z., Jones R.A, Miller S.I. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. 2005; *Nature* 436: 1171-1175.

12. Kaplan JB. Antibiotic-induced biofilm formation. *Int.J. Artiff. Organs* 2011; Sept 34(9): 737-51.

13. Kell D., Potgieter M., Pretorius E. Individuality, phenotypic differentiation, dormancy and 'persistence' in culturable bacterial systems: commonalities shared by environmental, laboratory, and clinical microbiology. *F1000 Res*. 2015; 4: 179. *doi:*10.12688/f1000research.6709.2

14. Lewis, K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nat. Rev. Microbiol.*2007; 5: 48–56. *doi:* 10.1038/nrmicro1557

15. Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008; 322:107-31.

16. Lewis K. Persister cells. *Annu Rev Microbiol*. 2010; 64:357-72.

17. Lewis K. Persister cells: molecular mechanisms related to antibiotic tolerance.*Handb Exp Pharmacol*. 2012; (211):121-33.

18. Lowy F.D. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med.* 1998; 339(8):520-32

19. Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016; 4 (2)*doi:* 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015

20. Peterson E, Kaur P. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2928. *doi:*10.3389/fmicb.2018.02928

21. Rachid S., Ohlsen K., Witte W., Hacker J., Ziebuhr W. Effect of subinhibitory antibiotic concentrations on polysaccharide intercellular adhesin expression in biofilm-forming*Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 3357-3363.

22. Sianglum W., Srimanote P., Wonglumsom W., Kittiniyom K., Voravuthikunchai S.P. Proteome analyses of cellular proteins in methicillin-resistant Staphylococcus aureus treated with rhodomyrtone, a novel antibiotic candidate. *PLoS One*. 2011;6(2): e16628. Published 2011 Feb 4. *doi:* т10.1371/journal.pone.0016628

23. Stapleton P.D., Taylor P.W. Methicillin resistance in Staphylococcus aureus: mechanisms and modulation. *SciProg*. 2002; 85(Pt 1):57-72.

24. Tong S.Y., Davis J.S., Eichenberger E., Holland T.L., Fowler V.G. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28(3): 603-61. *doi:*10.1128/CMR.00134-14

25. Zhu X, Liu D, Singh A.K., et al. Tunicamycin Mediated Inhibition of Wall Teichoic Acid Affects *Staphylococcus aureus and Listeria monocytogenes* Cell Morphology, Biofilm Formation and Virulence. *Front Microbiol*. 2018; 9:1352. *doi:*10.3389/fmicb.2018.01352

Morphological Changes of S. Aureus Cultivated in the Presence of Antibacterial Drugs

Andreevskaya S. G.[1]
MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Indication and Ultrastructural Analysis of Microorganisms

Shevlyagina N. V.[1,2]
MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Indication and Ultrastructural Analysis of Microorganisms; Bacteriologist

Pseunova J. R.[2]
Head, Department for Bacteriology

1 – N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia
2 – Gemotest Laboratory Ltd, Moscow, Russia

***Corresponding author:** Shevlyagina Natalia; **email:** microbanatomy@gmail.com*
***Conflict of interest.** None declared.*
***Funding.** The study had no sponsorship.*

Abstract

The search for new methods for identifying the pathogen in biological material, including microscopic, remains relevant. The study of ultrastructural changes of microorganisms as a result of exposure to various groups of antibiotics is important, because the morphology of the bacterial cell varies considerably depending on the conditions of cultivation. The purpose of the study: 1. To identify the nature of changes in the ultrastructure of preserved bacterial cells of S. aureus, cultivated in the presence of antibiotics. 2. To determine the viability of that part of the population of S. aureus, which remained exposed to suppressive concentrations of antibacterial drugs. 3. To determine whether the ultrastructural changes of the reference strain S. aureus ATCC 25923 in the proposed conditions completely reflect the nature of these changes for strains isolated from clinical material. Materials and methods. Three strains of S. aureus isolated from biological material and the reference strain S. aureus ATCC 25923 were used to investigate the S. aureus ultrastructure. The analysis was carried out on the basis of data obtained using scanning electron microscopy (SEM). In the process of sample preparation, the technique of imprinting bacteria from agarized nutrient medium was applied. Results and conclusions. The most common feature for the strains of clinical isolates of S. aureus was the formation of a large number of bacterial cells of a specific disc-shaped form in zones of influence of bacteriostatic antibiotics. In terms of the use of bactericidal drugs, part of the population remained spherical, the other part had irregular contours. Changes in the size of bacterial cells in growth suppression zones were multidirectional. Cultivation of bacteria under conditions of exposure to suppressive concentrations of antibacterial drugs stimulated the production of exocellular matrix. The ultrastructural changes of phenotypic variability of the reference strain S. aureus ATCC 25923 did not fully correspond to changes in the morphology of the bacterial cells of the strains of clinical isolates. The viability of bacteria remaining in the zones of growth suppression has been confirmed in all cases of antibiotic exposure, except gentamicin. Thus, the study revealed the nature of changes in the ultrastructure of S. aureus as manifestations of phenotypic variability of microorganisms in response to the presence of antibacterial drugs with different mechanisms of action.

Keywords: ultrastructure of S. aureus, antibacterial drugs, scanning electron microscopy, phenotypic variability of S. aureus, biofilm

References

1. Afanas'ev M.V., Mironova L.V., Basov E.A., Ostyak A.S., Kulikalova E.S., Urbanovich L.Ya., Balakhonov S.V. MALDI-TOF mass-spektrometricheskiy analiz v uskorennoy identifikatsii mikroorganizmov roda Vibrio. [MAL'DI-TOF mass spectrometry analysis in the accelerated identification of microorganisms of the genus Vibrio]. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. [Molecular genetics, microbiology and virology].* 2014; 3:22-30. (In Russ.)

2. Klinicheskie rekomendatsii opredeleniya chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam (versiya 2015-02). [*Determination* of the *sensitivity* of *microorganisms* to*antimicrobial drugs* (*version 2015-02*)]. (In Russ.)

3. Methodological guidelines 4.2.1890-04. (In Russ.)

4. Cohen N.R., Lobritz M.A., Collins J.J. Microbial persistence and the road to drug resistance.*Cell Host & Microbe* 2013; 13(6): 632-642.

5. Cosgrove S.E. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 (Suppl 2): 82-9.

6. Elliott G.R, Peterson P.K, Verburg H.A, Freiberg M.R, Hoidal J.R, Quie P.G. Influence of subinhibitory concentrations of penicillin, cephalothin, and clindamycin on Staphylococcus aureus growth in human phagocytic cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982; Nov.22(5): 781-784.

7. Elliott T.S., Greenwood D., Rodgers F.G., O'Grady F. The response of Staphylococcus aureus to benzylpenicillin. *Br J ExpPathol*. 1979; Feb. 60 (1):14-23.

8. Fauvart M., De Groote V.N., Michiels J. Role of persister cells in chronic infections: clinical relevance and perspectives on anti-persister therapies. *Journal of Medical Microbiology* 2011; 60: 699-709.

9. Gefen, O., Balaban, N.Q. The importance of being persistent: heterogeneity of bacterial populations under antibiotic stress. *FEMS Microbiol. Rev.*2009; 33: 704-717. *doi:*10.1111/j.1574-6976.2008.00156.x

10. Hatano K., Nishino T. Morphological alterations of Staphylococcus aureus and Streptococcus pyogenes exposed to cefdinir, a new oral broad-spectrum cephalosporin.*Chemotherapy* 1994; 40 (2): 73-9.

11. Hoffman L.R., D`Argenio D.A., MacCoss M.J., Zhang Z., Jones R.A, Miller S.I. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. 2005; *Nature* 436: 1171-1175.

12. Kaplan JB. Antibiotic-induced biofilm formation. *Int. J. Artiff. Organs* 2011; Sept 34(9): 737-51.

13. Kell D., Potgieter M., Pretorius E. Individuality, phenotypic differentiation, dormancy and 'persistence' in culturable bacterial systems: commonalities shared by environmental, laboratory, and clinical microbiology. *F1000 Res*. 2015; 4: 179. Published 2015 Sep 7 *doi:*10.12688/f1000research.6709.2

14. Lewis, K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2007; 5: 48–56. *doi:* 10.1038/nrmicro1557

15. Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008; 322:107-31.

16. Lewis K. Persister cells. *Annu Rev Microbiol*. 2010; 64:357-72.

17. Lewis K. Persister cells: molecular mechanisms related to antibiotic tolerance. *Handb ExpPharmacol*. 2012; (211):121-33.

18. Lowy F.D. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med.* 1998; 339 (8): 520-32

19. Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016; 4 (2)*doi:* 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015

20. Peterson E, Kaur P. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2928. *doi:*10.3389/fmicb.2018.02928

21. Rachid S., Ohlsen K., Witte W., Hacker J., Ziebuhr W. Effect of subinhibitory antibiotic concentrations on polysaccharide intercellular adhesin expression in biofilm-forming*Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 3357-3363.

22. Sianglum W., Srimanote P., Wonglumsom W., Kittiniyom K., Voravuthikunchai S.P. Proteome analyses of cellular proteins in methicillin-resistant Staphylococcus aureus treated with rhodomyrtone, a novel antibiotic candidate. *PLoS One*. 2011;6(2): e16628. doi: 10.1371/journal.pone.0016628

23. Stapleton P.D., Taylor P.W. Methicillin resistance in Staphylococcus aureus: mechanisms and modulation. *SciProg*. 2002; 85(Pt 1):57-72.

24. Tong S.Y., Davis J.S., Eichenberger E., Holland T.L., Fowler V.G. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):603-61. *doi:* 10.1128/CMR.00134-14

25. Zhu X, Liu D, Singh A.K., et al. Tunicamycin Mediated Inhibition of Wall Teichoic Acid Affects *Staphylococcus aureus* and *Listeria monocytogenes* Cell Morphology, Biofilm Formation and Virulence. *Front Microbiol*. 2018; 9:1352. Published 2018 Jul 2. *doi:*10.3389/fmicb.2018.01352

Проблемы развития домашнего мониторинга состояния здоровья

Гельман В. Я.[1,2]
д.т.н., профессор, кафедра медицинской информатики и физики

Дохов М. А.[2]
к.м.н., доцент, кафедра медицинской информатики

1 – ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург
2 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», г. Санкт-Петербург

Автор для корреспонденции: *Гельман Виктор Яковлевич;* ***e-mail:*** *Viktor.Gelman@szgmu.ru*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Аннотация

Технологии телемониторинга в области здравоохранения, вследствие своего быстрого развития, существенно опередили возможности внедрения в реальную практику. Поэтому возникает необходимость активного развития данного направления профилактики и лечения хронических больных, выявления возникающих проблем и нахождения путей их решения. Целью настоящей работы являлись оценка состояния и перспектив развития домашнего мониторинга здоровья пациентов и анализ проблем включения его в существующую систему здравоохранения. На основании анализа научных публикаций и экспертных оценок рассмотрены существующие системы домашнего телемониторинга, основные наблюдаемые патологии и организация медицинской помощи хроническим больным в условиях дистанционного наблюдения. Было показано, что осуществление лечения мониторируемых пациентов в режиме on-line в действующей системе здравоохранения сильно затруднено из-за ее неподготовленности к внедрению таких технологий и неразработанности концепции клинико-экономической эффективности их применения. В статье предлагается осуществлять специальную подготовку пациентов по эффективному участию в процессе дистанционного мониторинга, а также предлагается предусмотреть в лечебно-профилактических учреждениях должность врача-консультанта (врач общей практики, с соответствующим образом оборудованным рабочим местом) для осуществления удаленных консультаций пациентов.

Ключевые слова: хронические заболевания, телемониторинг, домашний мониторинг, телеконсультации, системы телемониторинга, организация здравоохранения

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-50-60

Для цитирования: Гельман В. Я., Дохов М. А. Проблемы развития домашнего мониторинга состояния здоровья. *Медицина* 2020; 8(2): 50-60.

Введение

В первые годы развития телемедицины основным направлением являлось оказание квалифицированной медицинской помощи населению удаленных районов [2,3]. В настоящее время мониторинг состояния здоровья людей в условиях их повседневной жизни получает все более широкое распространение. Наряду с мониторингом состояния здоровья в ходе профессиональной деятельности (у водителей, машинистов, операторов атомных станций и т.п.), в последнее время все чаще используется регистрация различных показателей состояния здоровья в домашних условиях. Как правило, этим занимаются люди, активно следящие за своим здоровьем, и люди, страдающие хроническими заболеваниями. Измеряются и регистрируются частота сердечных сокращений, артериальное давление крови, температура тела, содержание сахара в крови и другие показатели. Часто информация параллельно передается на смартфон пациента. Соответствующие приборы широко распространены и свободно продаются в торговой сети, например, в аптеках.

Считается, что существует основная тенденция к использованию многофункциональных систем для мониторинга хронических состояний у пожилых людей [17]. При этом анализ состояния и назначение лечения хронических больных и пациентов, заботящихся о здоровье, происходят в режиме off-line, то есть при очередном посещении лечащего врача.

В ходе развития телемедицины начали появляться специализированные мониторные системы, ориентированные на конкретные заболевания с передачей информации о состоянии больного в лечебно-профилактические учреждения и лечащему врачу. Здесь уже становится возможным осуществлять лечение пациентов в режиме on-line.

При этом возникает вопрос: как совместить существующую систему здравоохранения с использованием домашних мониторных систем? Обычно этот вопрос остается в тени. Предполагается, что информация передается лечащему врачу, на его смартфон или как-то иначе [11], и далее все вопросы лечения решаются сами собой. Все внимание сосредоточено на организации линий связи и передаче информации.

В настоящее время возможность к применению новой медицинской технологии оценивается с позиций доказательной медицины, в том числе и клинико-экономического анализа. Результативность медицинской помощи, по мнению Я.П. Сандакова и А.В. Кочубея [12] напрямую связана с вовлеченностью пациентов в лечебно-профилактический процесс. Недостаточность научных исследований препятствует широкому внедрению в практику здравоохранения домашнего мониторинга здоровья [9,14]. В отечественной литературе были обнаружены лишь единичные публикации по данной тематике [1,5,8].

Цель

Целью настоящей работы является оценка состояния и перспектив развития домашнего мониторинга здоровья пациентов и анализ проблем включения его в существующую систему здравоохранения.

Материалы и методы исследования

Методологической основой исследования являлся анализ научных публикаций, экспертная оценка и обобщенный практический опыт при выявлении основных тенденций и проблем, возникающих при внедрении домашних телемедицинских систем в процесс оказания медицинской помощи хроническим больным.

Результаты и обсуждение

По типу решаемой медицинской задачи системы домашнего мониторинга здоровья относятся к системам телемониторинга, одному из направлений развития телемедицины.

Телемониторинг (дистанционный медицинский мониторинг) – это сбор, обработка данных измерений функциональных показателей (артериальное давление, уровень глюкозы в крови, вес, сатурация и спирометрия) телемедицинским оборудованием или самостоятельно человеком, находящимся под наблюдением, а также организация доступа к этим данным врачей и медицинских консультантов.

Системы дистанционного медицинского мониторинга классифицируют по назначению:

- мониторинг состояния здоровья работников на производстве (например, операторов на атомных электростанциях);
- мониторинг течения болезни в домашних условиях.

Дистанционные системы отличаются также по способу проведения. Существуют системы, функционирующие: а) в режиме реального времени (on-line) и б) в отложенном режиме (off-line).

Домашняя телемедицина – это удаленное проведение лечебных и диагностических мероприятий пациентам, проходящим курс лечения в домашних условиях, и, соответственно, это сбор, обработка данных измерений функциональных показателей, проводимых самостоятельно пациентами, и организация доступа к этим данным для врачей и медицинских консультантов.

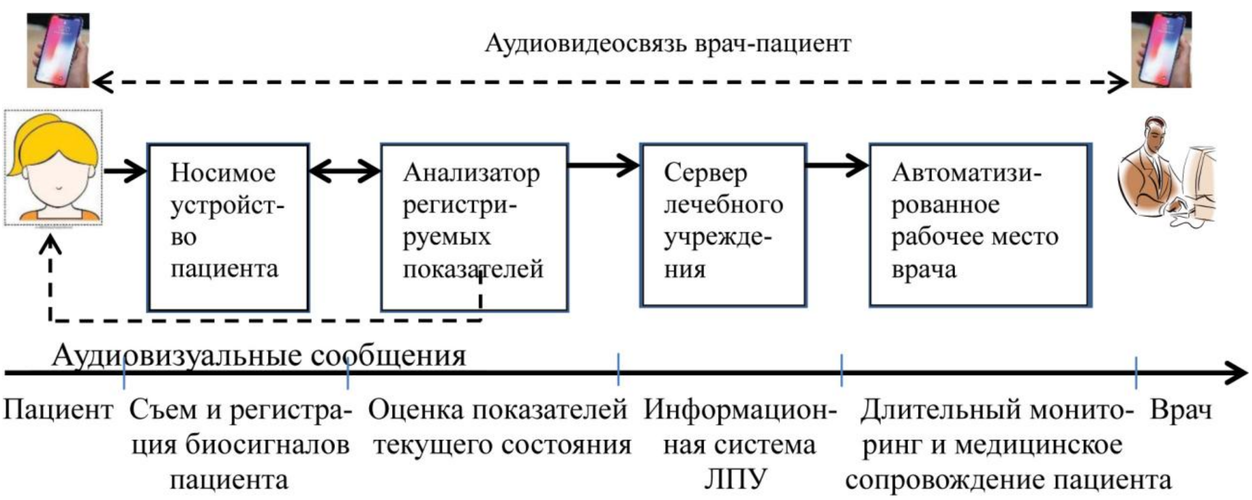
В режиме *отложенного времени* домашняя телемедицина в настоящее время используется достаточно широко: это и различные мониторы (например, Холтеровские), самостоятельная периодическая регистрация различных параметров (АД, ЧСС, сахар крови, температура и т.д.) с дальнейшей оценкой параметров врачом-специалистом.

Домашняя телемедицина в реальном времени. В этом случае медицинские приборно-компьютерные системы осуществляют сбор и передачу данных о текущем состоянии пациента (информацию о температуре тела, артериальном и парциальном давлении, ЭКГ и функции дыхания) из его дома в лечебно-профилактическое учреждение для дальнейшей обработки специалистами. Это важно для больных, нуждающихся в регулярных и частых обследованиях. Технические вопросы здесь в целом решены. Однако, существуют проблемы в решении организационных вопросов.

Схема и структура систем домашнего мониторинга. Телемедицинские консультации, сопровождающие домашний мониторинг, проводят по существующим каналам связи, используя связку компьютер-компьютер (или смартфон-смартфон) для обеспечения консультации врач-пациент. Консультации могут проводиться как в отложенном режиме, так и в режиме реального времени. Для консультаций в отложенном режиме измерение показателей здоровья и их регистрация, как правило, осуществляется пациентом самостоятельно, с помощью соответствующего прибора, например, регулярное измерение температуры тела термометром с последующим сохранением результатов.

Системы для дистанционного биомониторинга в режиме реального времени обычно строятся по схеме, представленной на рис. 1. Это специальное телемедицинское оборудование, осуществляющее сбор и передачу медицинских данных пациента из его дома в отдаленный телемедицинский центр для дальнейшей обработки специалистами, обеспечивающими необходимые телеконсультации.

Рис 1. Общая схема телемедицинской системы, работающей в режиме реального времени



Одним из направлений развития таких систем является повышение удобства расположения датчиков для пациента. Это может быть крепление датчиков в одежде, установка в смартфонах и других аксессуарах. Например, кардиопояс с набором биодатчиков, регистрирующих ЭКГ, артериальное давление и ряд других параметров, или смартфон с возможностью регистрации ЭКГ и отправки её в медицинский центр, а также с возможностью определения координат человека в случае угрозы жизни с помощью GPRS (или ГЛОНАСС).

При удаленном мониторинге по данным [17] используют многофункциональные стационарные системы (42%), мобильные (37%) и биосенсорные устройства (11%), а также компьютеризированные системы (10%).

Наиболее часто измеряемые параметры при телемониторинге включают:

1. электрокардиографию;
2. давление крови в различных отделах сосудистой системы;
3. косвенные показатели частоты дыхания (по механическим перемещениям грудной клетки, либо по кривой изменения температуры в носовой полости);
4. температуру тела;
5. газовый состав крови;
6. минутный объем кровообращения (обычно по реограмме);
7. содержание газов в выдыхаемом воздухе;
8. электроэнцефалограмму;
9. частоту сердечных сокращений;
10. содержание сахара в крови.

На основании этих регистрируемых параметров вычисляются различные показатели жизнедеятельности, позволяющие отслеживать состояние больных и принимать необходимые решения по тактике лечения.

Основные наблюдаемые патологии. В первую очередь, это различные кардиологические заболевания, сахарный диабет, заболевания органов дыхания и другие хронические заболевания, требующие постоянного наблюдения.

В обзоре [17] отмечается, что наиболее часто проводится удаленный мониторинг хронических состояний, в том числе дыхательных (23%), осуществляется контроль веса (17%), метаболизма (18%), и сердечно-сосудистых заболеваний (16%). Там же было выявлено определенное разнообразие хода течения заболеваний у наблюдаемых пациентов, однако сообщается преимущественно о положительных результатах.

Например, в [6] показано на примере 4000 наблюдений преимущества дистанционного мониторинга при ведении пациентов с имплантированными водителями сердечного ритма по сравнению с обычной практикой.

Использование мобильных технологий существенно повышает качество медицинской помощи за счет контроля и оптимизации параметров патологического процесса не в общепринятые сроки, а непосредственно в соответствии с нуждами конкретного пациента. Как подчеркивают Т.М. Курдгелия и О.Л. Бокерия [4], повышение комплаенса (выполнения назначений врача) и положительных результатов лечения при использовании мобильных устройств, как правило, связаны с частотой контактов и персонализированным диалогом пациента с врачом. Указанная особенность справедлива и при традиционной технологии вовлечения пациента в «школу здоровья» [10].

Организация медицинской помощи хроническим больным. В отечественной системе здравоохранения реальная ситуация лечения хронических больных, упрощая и схематизируя, выглядит следующим образом. При обострении заболевания больной лечится в больнице, после нормализации состояния он выписывается из больницы и переходит под наблюдение участкового врача поликлиники (и/или врача узкой специализации), а также может наблюдаться врачом соответствующего диспансера. Обычно разработчиками домашних мониторных систем предлагается информацию о состоянии хронического больного передавать на смартфон лечащего врача и сервер лечебного учреждения [11,13]. Для примера, на участкового врача взрослой сети приходится от 1500 до 2000 человек населения. Если полагать, что треть из них люди пожилого возраста, страдающие хроническими заболеваниями, то это минимум 500 человек. Допустим, половина из них удаленно наблюдается (250 чел.). Значит, на носимое устройство или смартфон врача в течение суток будет поступать информация об обострениях их состояния. Что должен делать врач в ситуации, когда сигналы поступают в нерабочее время? Или даже в рабочее, учитывая высокую нагрузку участкового врача (от 10 до 15 минут на прием одного пациента)?

С другой стороны в существующих поликлинических информационных системах в АРМах врача на каждого пациента, в том числе и наблюдаемых, имеется электронная медицинская карта, в которую, по-видимому, и должна поступать информация о состоянии больных, находящихся под удаленным наблюдением, обеспечивая всплывающие сообщения на мониторе врача в необходимых случаях.

Осуществление лечения пациентов в домашних условиях в режиме on-line в экстренных случаях в существующей системе здравоохранения возможно посредством службы скорой медицинской помощи (задержка оказания помощи 30-60 мин) и путем вызова участкового врача поликлиники на дом (задержка от 3 до 15 часов).

Таким образом, пациент, как и раньше, но уже на основании данных мониторинга, должен самостоятельно принимать решение о необходимости посещения врача, вызова врача на дом или вызова скорой медицинской помощи.

Для облегчения этого решения и его большей обоснованности, по-видимому, целесообразно предусмотреть в поликлинике должность врача-консультанта (врач общей практики, подготовленный для работы с телемедицинскими системами) для проведения удаленной консультации пациентов, в частности, с осуществляемым удаленным мониторингом. Этот врач, на основании получаемой от пациентов информации (по телефону, смартфону или на настольный компьютер), и опираясь на данные электронной медицинской карты, сможет в on-line режиме дать квалифицированную консультацию по тактике лечения и помочь пациенту принять правильное решение.

Подготовка пациентов к использованию телемедицинских систем. Известно, что большинство кардиальных событий носят бессимптомный характер, но даже при наличии симптоматики, пациент может неправильно ее трактовать и не обращаться за медицинской помощью [6,15]. Кроме того, самоконтроль часто затруднен вследствие сложности схем лечения, трудности в изменении образа жизни (физической активности, сбалансированности питания, отказа от курения) [16]. Внедрение принципов поведенческой активации способствует развитию и поддержанию здорового образа жизни у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, улучшению клинических результатов [7]. Наибольшая полезность этой технологии, позволяющей осуществлять мониторинг здоровья в домашних условиях, по-видимому, будет в «школах здоровья» при формировании приверженности к лечению хронических неинфекционных заболеваний.

Таким образом, использование систем, позволяющих осуществлять мониторинг здоровья пациента в домашних условиях, ограничивается также и неразработанностью концепции клинико-экономической эффективности их применения.

Заключение

Вследствие своего быстрого развития, технологии телемониторинга в области здравоохранения существенно опередили возможности их внедрения в реальную практику. Использование этих технологий пока еще мало распространено и не обеспечивает ожидаемого возможного эффекта. Поэтому возникает необходимость активного развития данного направления профилактики и лечения хронических больных, выявления возникающих проблем и нахождения путей их решения, выработки концепции их применения.

В работе было показано, что осуществление лечения мониторируемых пациентов в режиме on-line в существующей системе здравоохранения крайне затруднено из-за большого числа хронических больных, приходящихся на одного лечащего врача и неприспособленности его рабочего места для телеконсультаций.

Представляется, что информация с домашних мониторных систем хронических больных должна поступать в электронную медкарту поликлиники и быть доступной с автоматизированного рабочего места лечащего врача. Однако, в настоящее время эти данные, в первую очередь, должны быть направлены на обеспечение информацией пациента для принятия самостоятельного решения об изменении своего поведения, необходимости проведения консультации лечащим врачом либо оказании неотложной помощи, что требует дополнительного обучения пациентов.

Также предлагается предусмотреть в поликлинике должность врача-консультанта (врач общей практики, с соответствующим образом оборудованным рабочим местом) для осуществления удаленных консультаций пациентов.

Литература

1. Атьков О.Ю., Кудряшов Ю.Ю., Довголевский Я.П. Перспективы использования телемедицинских технологий в системе кардиологической реабилитации и вторичной профилактики. *Профилактическая медицина.* 2013; 6: 4-8.

2. Гельман В.Я., Данилов А.Д., Крыленков В.А., Перелыгин В.В., Сенкевич Ю.И., Тарасов Л.А. Мобильная телемедицинская система для удаленных районов, подвижных объектов и чрезвычайный ситуаций. В кн.: Состояние и тенденции информатизации медицины и здравоохранения. СПб. СПбМАПО. 2001: 54-57.

3. Гельман В.Я., Данилов А.Д., Крыленков В.А., Перелыгин В.В., Сенкевич Ю.И., Тарасов Л.А. и др. Система дистанционной медицинской консультативно-диагностической помощи "Телемед-экология-Северо-Запад". В кн.: "Вестник Северо-Западного регионального отделения Академии медико-технических наук. Выпуск 5.". СПб. Агентство "РДК-принт". 2001: 109-111.

4. Курдгелия Т.М., Бокерия О.Л. Мобильные технологии в кардиологии. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики*. 2016; 11: 85-92.

5. Леванов В.М., Кирпичева И.С., Яшин А.А. Типичные ошибки при проведении телеконсультаций. *Медицинский альманах.* 2014; 1: 15-18.

6. Ломидзе Н.Н., Васковский В.А., Яшков М.В., Артюхина Е.А., Ревишвили А.Ш. Возможности и перспективы удаленного мониторинга пациентов с имплантированными устройствами. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (2): 98-106. *doi:* 10.17802/2306-1278-2019-8-2-98-106

7. Ломидзе Н.Н., Ревишвили А.Ш., Купцов В.В., Спиридонов А.А. Удаленный мониторинг пациентов – результаты клинических исследований. *Вестник Аритмологии.* 2013; 74: 71-76.

8. Лямина Н.П., Котельникова Е.В. Внедрение телемедицинских технологий в реабилитационную практику современной системы здравоохранения. *Здравоохранение*. 2013; 8:106-114.

9. Осокина А.К., Щинова А.М., Потехина А.В., Филатова А.Ю., Ноева Е.А., Барабанова Е.А. и др. Телемедицина: история и перспективы развития. *Вестник всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии.* 2019; 2: 111-120.

10. Пономарев Д.С., Симонов С.Н. Организация медико-социальной помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью (обзор литературы). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019; 3: 320-322.

11. Садыкова Е.В., Юлдашев З.М. Система удаленного мониторинга состояния здоровья и оказания экстренной медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями.*Биотехносфера.* 2017; 1: 2-7.

12. Сандаков Я.П., Кочубей А.В. Комплаентность больных, находящихся под диспансерным наблюдением. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2019; 2: 135-138.

13. Юлдашев З.М., Анисимов А.А. Система удаленного интеллектуального мониторинга состояния здоровья людей. *Медицинская техника*. 2017; 1: 45-48.

14. Craig J., Patterson V. Introduction to the practice of telemedicine. *Journal of Telemedicine and telecare.* 2005; 11: 3-9.

15. Klersy C., De Silvestri A., Gabutti G., Regoli F., Auricchio A. A meta-analysis of remote monitoring of heart failure patients. *J AmColl Cardiol*. 2009; 54 (18): 1683–94. *doi:*10.1016/j.jacc.2009.08.017.

16. Piette J.D., List J., Rana G.K., et al. Mobile Health Devices as Tools for Worldwide Cardiovascular Risk Reduction and Disease Management. *Circulation.* 2015. 132(21): 2012-27.

17. Vegesna A., Tran M., Angelaccio M., Arcona S. Remote Patient Monitoring via Non-Invasive Digital Technologies: A Systematic Review. *TELEMEDICINE and e-HEALTH*. 2017. Vol. 23 No. 1. P. 3-17. *doi*: 10.1089/tmj.2016.0051

Problems of Development of Health Monitoring at Residential Settings

Gelman V. Ya.[1,2]
Doctor of Technical Sciences, Professor, Chair for Medical Informatics and Physics

Dokhov M. A.[2]
MD, PhD, Associate Professor, Chair for Medical Informatics

1 – North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia
2 – St.Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Corresponding Author: *Gelman Viktor;* ***e-mail:*** *Viktor.Gelman@szgmu.ru*
Conflict of interest*. None declared.*
Funding. *The study had no sponsorship.*

Abstract

Due to its rapid development, telemonitoring technologies in the field of healthcare significantly outstripped the possibilities of implementation in real practice. Therefore, there is a need for the active development of this area of prevention and treatment of chronic patients, identifying emerging problems and finding possible solutions. The aim of this work was to assess the status and development prospects of monitoring of patient health in residential settings and analyze the problems of its inclusion in the existing health care system. Based on the analysis of scientific publications and expert assessments, the existing at-home telemonitoring systems, the main pathologies observed, and the organization of medical care for chronic patients under remote monitoring are examined. It was shown that the on-line treatment of monitored patients in the current health care system is very difficult due to its unpreparedness for the introduction of such technologies and the undeveloped concept of clinical and economic efficiency of their use. The article proposes to carry out special training of patients on effective participation in the process of remote monitoring, and it is also proposed to provide in the treatment and prevention institutions the position of a consultant (general practitioner, with an appropriately equipped workstation) for conducting remote patient consultations.

Keywords: chronic diseases, telemonitoring, home monitoring, teleconsultation, telemonitoring systems, healthcare organization.

References

1. At'kov O.Yu., Kudryashov Yu.Yu., Dovgolevskiy Ya.P. Perspektivy ispol'zovaniya telemedicinskih tekhnologij v sisteme kardiologicheskoj reabilitacii i vtorichnoj profilaktiki [Prospects for the use of telemedicine technologies in the system of cardiological rehabilitation and secondary prevention]. *Profilakticheskaya meditsina [Prevention Medicine]*. 2013; 6: 4-8. (In Russ.)

2. Gel'man V.Ya., Danilov A.D., Krylenkov V.A., Perelygin V.V., Senkevich Yu.I., Tarasov L.A. Mobil'naya telemedicinskaya sistema dlya udalennyh rajonov, podvizhnyh ob"ektov i chrezvychajnyj situacij. V kn.: Sostoyanie i tendencii informatizacii mediciny i zdravoohraneniya [Mobile telemedicine system for remote areas, mobile facilities and emergency situations. In: State and trends of informatization of medicine and healthcare]. St-Petersburg. SPbMAPO. 2001: 54-57. (In Russ.)

3. Gel'man V.Ya., Danilov A.D., Krylenkov V.A., Perelygin V.V., Senkevich Yu.I., Tarasov L.A. et al. Sistema distancionnoj medicinskoj konsul'tativno-diagnosticheskoj pomoshchi "Telemed-ekologiya-Severo-Zapad". V kn.: "Vestnik Severo-Zapadnogo regional'nogo otdeleniya Akademii mediko-tekhnicheskih nauk. Vypusk 5" [Remote medical consultative and diagnostic assistance system "Telemed-ecology-North-West". In: "Bulletin of the North-West Regional Branch of the Academy of Medical and Technical Sciences. Issue 5"]. St-Petersburg. Agentstvo "RDK-print". 2001: 109-111. (In Russ.)

4. Kurdgeliya T.M., Bokeriya O.L. Mobil'nye tekhnologii v kardiologii [Mobile technologies in cardiology]. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki [Modern science: topical problems of theory and practice].* 2016; 11: 85-92. (In Russ.)

5. Levanov V.M., Kirpicheva I.S., Yashin A.A. Tipichnye oshibki pri provedenii telekonsul'tacij [Typical errors during teleconsultations]. *Meditsinskiy al'manakh [Medical Almanac}.* 2014; 1: 15-18. (In Russ.)

6. Lomidze N.N., Vaskovskiy V.A., Yashkov M.V., Artyukhina E.A., Revishvili A.Sh. Vozmozhnosti i perspektivy udalennogo monitoringa pacientov s implantirovannymi ustrojstvami. [Opportunities and prospects of remote monitoring of patients with implanted devices].*Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Complex problems of cardiovascular diseases]* 2019; 8 (2): 98-106. *doi:* 10.17802/2306-1278-2019-8-2-98-106 (In Russ.)

7. Lomidze N.N., Revishvili A.Sh., Kuptsov V.V., Spiridonov A.A. Udalennyj monitoring pacientov – rezul'taty klinicheskih issledovanij. [Remote patient monitoring – results of clinical trials].*[Vestnik Aritmologii Arrhythmology Bulletin]* 2013; 74: 71-76. (In Russ.)

8. Lyamina N.P., Kotel'nikova E.V. Vnedrenie telemedicinskih tekhnologij v reabilitacionnuyu praktiku sovremennoj sistemy zdravoohraneniya. [The introduction of telemedicine technologies in the rehabilitation practice of the modern healthcare system]. *Zdravookhranenie [Healthcare]* 2013; 8: 106-114. (In Russ.)

9. Osokina A.K., Shchinova A.M., Potekhina A.V., Filatova A.Yu., Noeva E.A., Barabanova E.A. et al. Telemedicina: istoriya i perspektivy razvitiya. [Telemedicine: history and development prospects]. *Vestnik vserossiyskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noy ekspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoy industrii [Bulletin of the All-Russian Society of Specialists in Medical and Social Expertise, Rehabilitation and Rehabilitation Industry]* 2019; 2: 111-120. (In Russ.)

10. Ponomarev D.S., Simonov S.N. Organizaciya mediko-social'noj pomoshchi pacientam s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'yu (obzor literatury). [Organization of medical and social care for patients with chronic heart failure (literature review)]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny [Problems of social hygiene, health care and the history of medicine]* 2019; 3: 320-322. (In Russ.)

11. Sadykova E.V., Yuldashev Z.M. Sistema udalennogo monitoringa sostoyaniya zdorov'ya i okazaniya ekstrennoj medicinskoj pomoshchi pacientam s hronicheskimi zabolevaniyami. [The system of remote monitoring of health status and emergency medical care for patients with chronic diseases]. *Biotekhnosfera [Biotechnosphere]* 2017; 1: 2-7. (In Russ.)

12. Sandakov Ya.P., Kochubey A.V. Komplaentnost' bol'nyh, nahodyashchihsya pod dispansernym nablyudeniem. [Compliance of patients under clinical supervision]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny [Problems of social hygiene, health care and the history of medicine]* 2019; 2: 135-138. (In Russ.)

13. Yuldashev Z.M., Anisimov A.A. Sistema udalennogo intellektual'nogo monitoringa sostoyaniya zdorov'ya lyudej. [Remote intelligent monitoring system of human health].*Meditsinskaya tekhnika [Medical equipment]* 2017; 1: 45-48. (In Russ.)

14. Craig J., Patterson V. Introduction to the practice of telemedicine. *Journal of Telemedicine and telecare.* 2005; 11: 3-9.

15. Klersy C., De Silvestri A., Gabutti G., Regoli F., Auricchio A. A meta-analysis of remote monitoring of heart failure patients. *J AmColl Cardiol*. 2009; 54 (18): 1683–94. *doi:*10.1016/j.jacc.2009.08.017.

16. Piette J.D., List J., Rana G.K., et al. Mobile Health Devices as Tools for World-wide Cardiovascular Risk Reduction and Disease Management. *Circulation*. 2015. 132(21): 2012-27.

17. Vegesna A., Tran M., Angelaccio M., Arcona S. Remote Patient Monitoring via Non-Invasive Digital Technologies: A Systematic Review. *TELEMEDICINE and e-HEALTH*. 2017. Vol. 23 No. 1. P. 3-17. *doi:* 10.1089/tmj.2016.0051

Ресурсный потенциал санаторно-курортных технологий

Коваленко Н. М.
д.м.н., доцент, врач-физиотерапевт

Михайлов Д. А.
специалист-реабилитолог

ООО Центр восстановительного лечения, г. Воронеж

Автор для корреспонденции: *Коваленко Наталья Михайловна;* ***e-mail:*** *panacea.k@googlemail.com.*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Аннотация

В структуре медицинской реабилитации неуклонно повышается спрос на восстановительные технологии с лечебными природными факторами. Рациональная эксплуатация природных ресурсов обеспечивает профильную основу курортно-рекреационной и санаторной отрасли. Реабилитационные мероприятия в комплексе санаторно-курортной терапии оптимально сбалансированы и эффективны. Потенциальную часть восстановительных методик составляют целебные свойства климата, минеральной воды, естественных теплоносителей и пр. Воронежская область богата запасами минеральных вод, рассолов и лечебных грязей в фазе эксплуатационного ожидания. Повсеместно доступны месторождения разнообразных глин. Аргиллотерапия разработана на основе глины серой (каолинитовой) месторождения «Стрелица Ближняя» п. Латное. Сравнительным путем оценена клиническую эффективность и экономический эффект аргиллотерапии глиной серой (каолинитовой) в комплексе реабилитационных программ среди разновозрастных пациентов в условиях местной здравницы.

Ключевые слова: санаторно-курортные организации, реабилитация, природные бальнеоресурсы, аргиллотерапия, анализ

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-61-72

Для цитирования: Коваленко Н. М., Михайлов Д. А. Ресурсный потенциал санаторно-курортных технологий. *Медицина* 2020; 8(2): 61-72.

Введение

Перспективы повышения качества сферы здравоохранения до 2024 года обозначены указом главы государства «О национальных целях и стратегических задачах развития РФ» от 7 мая 2018 года. Укрепление здоровья человека возведено в ряд ключевых задач и ответственность за их воплощение возложена на государство, бизнес, семью [16]. Только здоровое сообщество способно воссоздавать, созидать, производить. Подавляющее большинство сограждан осознают, что здоровье – бесценный дар и основной капитал, ценность которого кратно превосходит стоимость большинства рыночных и нерыночных товаров. Здоровье, не имея рыночной стоимости, не является рыночным продуктом и не учитывается в расчете внутреннего валового продукта (ВВП). Парадокс заключается в том, что без ресурса «человеческого фактора» – как субъекта труда, уровня его здоровья, образованности и культуры – ВВП прирастать не может. Каждый из нас готов достаточно дорого платить, чтобы улучшить свое здоровье, полноценно и качественно дольше прожить. Собственно, это лишь немногочисленные критерии, придающие здоровью некую неявно выраженную стоимость [14]. Рациональный подход в сохранении уровня здоровья определяет предикция, превентивность и партисипативность при мотивированом участии человека в профилактике заболеваний. В соответствии с обозначенными запросами сообщества медицина XXI века – медицина упреждающая, сохраняющая и восстанавливающая здоровье человека в новых условиях. Своевременная, высококвалифицированная и специализированная медицинская помощь реадаптирует организм на первоначальном этапе, тогда как реабилитация оптимально способствует выздоровлению [13].

Качественный прорыв возможно обеспечить путем инновационных решений и поиска новых организационных моделей в системе медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения [4]. Внедрение в практическую работу новых лечебно-оздоровительных технологий на основе биологически безопасных, территориально и финансово доступных природных физических факторов востребованы на всех этапах восстановительного лечения. Положениями Государственной программы РФ «Развитие здравоохранения» (Постановление Правительства Российской Федерации № 294 от 15.04.2014 г.) декларирован комплекс мер развития реабилитационной помощи в каждом субъекте страны. Расширение диапазона реабилитационной помощи актуально для целого ряда регионов, в том числе и в Воронежской области.

Традиционная курортология использует технологии с естественными природными теплоносителями – лечебными грязями или пелоидами (pēlos (греч.) – ил, глины + eidēs – подобный) иловых отложений соленых, пресных водоемов, торф, брекчии и альтернативными теплоносителями – глинами, песками, парафином и пр. С учетом генетической групповой и видовой принадлежности Ивановым В.В; Малаховым А.М. (1961 г.) сформулирована рациональная классификация природных теплоносителей, включающая в первую группу иловые пелоиды, сапропели, сероводородные (минеральные) грязи, глинистые илы и глины (в том числе захоронённые) [15]. Последние десятилетия в мире и России отмечен повышенный интерес к методам глинолечения, но научно обоснованных сведений о лечебном потенциале природных глин недостаточно [8]. Успешно пользуют глинолечение бентонитовыми, реже каолинитовыми глинами на курортах Германии, Франции (Биарриц), Швейцарии (Давос), Туниса (Суса), Англии, Италии (Монтекатини-Терме), Китая (о. Далянь, о. Хайнань), Эстонии (Таллин), Болгарии (Восточные Родопы), Украины (Закартапье), Молдовы, Латвии (Рига, Юрмала) [17-18]. Аргиллотерапия (argyle (итал.) – глина) – лечение каолинитовыми глинами с широким спектром показаний и минимальным перечнем ограничений. Механизм лечебного действия имеет общие закономерности для естественных природных теплоносителей. Поиск, оценка и разработка лечебной методики на основе доступного природного сырья легли в основу многолетного наблюдения обширного массива пациентов с разнообразной срматической патологией в период их пребывания в местной здравнице.

Тенденции развития санаторно-курортной помощи

Положениями ст. 40 ФЗ N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» 21.11.2011 г. (в ред. 29.12.2017) определен порядок организации медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения. Закреплены основные направления деятельности и полномочия в статусе полноправного участника российского здравоохранения. Приказом МЗ РФ N 1705н от 29.12.2012 г. официально утвержден «Порядок организации медицинской реабилитации» и декларирована структура реабилитационных процессов. Эффективность восстановительных технологий и медицинской реабилитации на этапе санаторно-курортного лечения подтверждена многолетним опытом. Потенциальную часть экономики курортной медицины составляет курортно-рекреационная сфера, основанная на эксплуатации природных бальнеологически пригодных ресурсов. Базисными санаторно-курортными технологиями признаны климато-, бальнео- (лечение водами, в том числе минеральными), пелоидотерапия (лечение грязями, глинами, нафталаном) [6,12]. Последние десятилетия (с 2005 по 2016г.г.) отмечена позитивная тенденция роста спроса на санаторно-курортные услуги (табл. 1).

Таблица1. Численность лечившихся и отдыхавших в РФ в динамике

Структура / год	2005г.	2010г.	2015г.	2016г.	2017г.
Всего:	6348	6049	6641	6476	7134 (+11%)
из них в санатории:	4860	4751	5422	5308	5888 (+17,5%)
из них детей	1505	1312	1452	1365	1475 (-2%)
из них в санатории-профилактории	1418	1229	1165	1085	1149 (-19%)

Источник: www.gks.ru

Вероятно, максимально интенсивный прирост санаторно-курортного лечения произошел за счет выездного медицинского туризма на наиболее востребованные курорты Северного Кавказа, Причерноморья, Крыма, Алтая. Официальные данные свидетельствуют о том, что позитивная тенденция спроса на лечебные мероприятия сохранится и в дальнейшем.

Несомненный интерес вызывает тот факт, что последние десять лет на фоне активного снижения общей численности санаторно-курортных организаций прослеживается устойчивая динамика роста коечного фонда санаториев и снижение их количества в профилакториях, где минимален диапазон лечебно-оздоровительной помощи.

Сокращается общая численность детских санаторных организаций, но востребованы круглогодичные санаторно-курортные лагеря. Активным спросом пользуется совместное, преимущественно семейное пребывание [5]. Существенный рост численности приобретаемых лечебно-оздоровительных услуг говорит об оптимальной привлекательности отдыха, сочетанного с оздоровлением (табл. 2).

Таблица 2. Динамика численности и структуры санаторно-курортных организаций в России

Численность / год	2005г.	2010г.	2014г.	2015г.	2016г.
Численность санаторно-курортных организаций(всего):	2173	1945	1905	1878	1830
количество к/мест, из них:	432	423	443	447	446
а) санатории	1297	1273	1289	1287	1277
к/мест	336	344	369	374	377
б) санатории для детей	588	550	571	558	528
к/мест	119	120	143	140	139
и) санатории-профилактории	851	656	597	568	529
к/мест	94	77	73	7,0	67

Примечание: Вкл. санатории родители/дети и санаторные лагеря. Источник: www.gks.ru

Таблица 3. Распределение численности лечившихся и отдыхающих в санаторно-курортных организациях в РФ в динамике

	Общая численность		Численность размещенных лиц		Получивших по курсовка	
	2015г.	2016г.	2015г.	2016г.	2015г.	2016г.
Сан-кур.организа-ции:всего, из них:	6776	7134 (+5,3%)	6101	6455 (+5,8%)	375	679 (+81,1%)
- санатории	3960	4332 (+8,5%)	3767	3993 (+6%)	193	339 (+75,6%)
-санатории для детей	471	410 (-13%)	450	393 (-12,6%)	20	17 (-15%)
-для детей с родителями	428	575 (+26,9%)	404	434 (+7,4%)	24	142 (+83,1%)
-круглогодичные санат-курор.лагеря	450	57 (+26,8%)	435	532 (+22,3%)	15	39 (+160%)
-санатории-профилактории	1085	1146 (+5,6%)	1009	1063 (+5,4%)	76	86 (+13,2%)
-курорт.пол-ки, водогрязелечеб-ницы(+детские)	83	97 (+14,4%)	36	41 (+12,2%)	47	56 (+16,1%)

Источник: www.gks.ru

Благоприятным моментом прошедших лет является тот факт, что диапазон лечебных услуг пополняется, в том числе и за счет роста числа курортных поликлиник и грязелечебниц (табл. 3). Санаторно-курортное лечение на региональном уровне в условиях привычного климатического баланса, при активном использовании природных лечебных факторов обладает рядом преимуществ. Нивелированы процессы адаптации, акклиматизации, минимальны финансовые нагрузки, налицо хорошая транспортная и территориальная досягаемость [10].

Положение восстановительной помощи в регионе

На начало 2019 г. по официальным данным Росстата по Воронежской области (17.12.2019 г.) в регионе насчитывается 63 оздоровительные организации, из них 13 санаторно-курортных учреждения находятся в системе Управления здравоохранения по Воронежской области и 3 санатория – собственность профсоюзов России. За 2018 г. в местных здравницах получили лечение и отдых 56,7 тыс. чел., что составляет порядка 2,43% от общего числа жителей области (2327.8 тыс чел. на 01.01.2019 г.), тогда как в 2016 г. общая численность пациентов здравниц составила 60,3 тыс. чел. (3,83%). Снижается и численность размещенных лиц с 86,7 тыс. чел. до 79,0 тыс. чел. (-9,7%). Вместе с тем доходы от предоставленных услуг (всего) повысились с 947,7 млн. руб. до 1122 млн. руб. (+15,5%), что является весомым индикатором востребованности санаторно-оздоровительных услуг.

Вероятной причиной снижения объема санаторно-курортной помощи стала ликвидация 3 здравниц только за период с 2016 г. по 2018 г. (табл. 4). Зарегистрированная численность трудоспособного населения Воронежской области за истекший 2018 г. составила 1499,4 тыс. человек (63,9% от общего кол-ва жителей в год). Данные Росстата по Воронежской области свидетельствуют о том, что за 2018 год в структуре первичной заболеваемости (на 1000 чел.) взрослых трудоспособного возраста наблюдается рост заболеваемости на 0,9% – нервной, на 3,7% – респираторной, на 0,4% – мочевой системы, на 0,2% – органов системы кровообращения при минимальном регрессе показателей по другим классам болезней [2].

Таблица 4. Санаторно-курортные организации отдыха Воронежской области

Структура / год	2000	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Санатории, организации отдыха, (ед.)	58	35	31	32	32	34	62	63
в них коек (мест)[1], тыс.	10.6	6.8	5.5	5.6	5.7	6.4	11,6	11.1
из них:								
сан-кур. организации, (ед.)	22	19	19	20	19	19	17	16
в них коек/мест, (тыс.)	3.7	3.5	3.3	3.4	3.3	3.6	3,3	3.2
дома/базы отдыха, детские оздоровит. лагеря, (ед.)	34	15	11	11	12	13	44	46
в них коек/мест, (тыс.)	6.3	3.0	1.9	1.9	2,2	2,4	8.2	7,7
туристические базы, (ед.)	2	1	1	1	1	2	1	1
в них коек/мест, (тыс.)	0.6	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0,1	0.1

[1] В месяц максимального развертывания. Источник:http://voronezhstat.gks.ru

Безусловно, данные изменения обусловлены не только медицинскими факторами: доступностью, обращаемостью, качеством лечения, но и различными социальными, личностными и экологическими условиями. Совокупность имеющихся сведений предполагает поиск неординарных путей удовлетворения данных потребностей. Официальная статистика свидетельствует о том, что в 2017 г. лишь 16% нуждающихся

Воронежской области были охвачены медицинскими реабилитационными услугами. Наблюдается дефицит реабилитационных коек для пациентов с патологией нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Мизерно число специализированной гастроэнтерологической, эндокринологической, ревматологической, гематологической, травматологической и ортопедической помощи. Отсутствуют койки для реабилитации больных кардиологического профиля, пациентов психоневрологических и онкологических диспансеров. Единичные отделения реабилитации развернуты в диапазоне более 100 км от областного центра и удаленных районах области.

Государственной Программой Воронежской области «Развитие здравоохранения» на 2014-2020 г.г. (изм. 20.07.2015 г.; 02.11.2017 г.) констатируется недостаточное использование природных лечебных факторов и актуальность создания условий внедрения в лечение новых методик на основе природных факторов. Намечен план «по разработке и осуществлению плана мероприятий по определению наличия на территории Воронежской области природных лечебных ресурсов с целью дальнейшего создания курорта (местного/регионального/федерального значения)». Декларирована потребность санаторно-курортного лечения на уровне 45,0%, реабилитационной помощи – до 25,0%, в том числе детям-инвалидам – до 85,0% [3].

Региональные источники для восстановительных технологий

За многие десятилетия в недрах Воронежского края разведаны и описаны порядка 300 источников минеральных вод, йодо-бромных рассолов (аналоги: «Есентуки-17», Березовская, Угличская, Чартаки, Анапские, Махачкалинские, Висбаден и др.) [11]. Бальнеологически пригодные низинные торфяные грязи сконцентрированы в болотах общей площадью 39,9 тыс. га. Учтенная площадь сапропелевых илов в Центрально-Черноземном регионе достигает 1341 га. [7]. Сегодня в условиях местных здравниц для терапии различного спектра заболеваний используют минеральные воды только 6 источников. Минеральная вода лишь одного типа скважины встречается в бутилированном виде в торговой сети. Собственно, и грязевые источники не эксплуатируют для лечебных, а только для утилитарных целей (обогащение почв, рыборазведение и пр.). Для выполнения грязевых процедур в лечебницах региональных санаториев торфяные и иловые пелоиды приобретают за пределами области. Вместе с тем, издавна наши предки в лечении многих проблем в здоровье традиционно использовали глины. Месторождения каолинитовых, глауконитовых, монтморрилонитовых глин разбросаны по всему региону. Крупнейшее месторождение каолинитовых глин «Стрелица ближняя» находится у п. Латное Семилукского района в 15км. от городской черты г. Воронежа.

Результатами исследований в условиях Испытательного центра Российского НИИ восстановительной медицины, физиотерапии и курортологии (г. Москва), Томского НИИ курортологии и физиотерапии (г. Томск) подтверждена санитарно-эпидемиологическая, токсикологическая, радиационная безопасность образцов глины серой (п. Латное Воронежской области). Химико-физический анализ показал, что минерал на 83% выполнен каолинитами зеленовато-серого и углисто-черного окраса за счет гуминовых соединений. Продукты распада фораминифер, спикул губок, радиолярий, водорослей, ходов илоедов насыщают глину органическими соединениями от 1 до 5%. Выявлено 20-25% илистых частиц и из них 5-10% коллоидных. Главные химические компоненты SiO^2, $A1^2O^3$, H^2O и в подчиненных количествах присутствуют TiO^2, Fe^2O^3 /окись/, FeO /закись/, MnO, MgO, CaO, Na^2O, K^2O, SO^3. Тонкий гранулометрический состав слагающих частиц и поровых каналов придает глиняной массе выраженные пластичные свойства и липкость [1]. Малое содержание влаги в глине обеспечивает высокие теплоудерживающие свойства, теплоемкость, малую теплопроводность. Теплоудерживающая способность образцов глины серой на уровне аналогичных параметров иловой грязи – 380-400 с., теплоемкость колеблется в пределах 1,75-3,09 кДж•кг-1•с-1.Теплопроводность подготовленной к процедуре глиняной массы составляет порядка 0,76 Вт•м-1•с-1. Показатель липкости глины на уровне воды не меньше 35-40% превосходит торфяную и многие иловые грязи. Бальнеотерапевтическим заключением утверждены методики аргиллотерапия глиной серой (каолинитовой) месторождения «Стрелица Ближняя» (п. Латное Воронежской области) в виде фокальных и общих аппликаций, компрессов, лепешек и т. д. Аргиллотерапия потенцирует саногенетический, противовоспалительный, бактерицидный, репаративный, аналгезирующий, трофический эффект. Методика имеет обширный диапазон медицинских показаний, минимальный спектр противопоказаний и побочных явлений [8]. Физиотерапевтические параметры глины серой (п. Латное) идентичны таковым для тереклитовой глины («терский камень»), многие годы успешно применяемой в здравницах Северной Осетии.

За время научно-практического наблюдения обширного клинического массива пациентов различных возрастных групп с разнообразной соматической патологией в условиях санатория дифференцирована эффективность аргиллотерапии глиной серой (п. Латное Воронежской области). Основной диапазон анализа составила динамика клинической картины соматической патологии 872 детей и 189 взрослых до и после курса реабилитационных мероприятий с включением/исключением в базисной программе (БП) курса процедур с иловыми, торфяными пелоидами и глиной серой. БП лечения включала стандартизированный набор (для конкретной здравницы) лечебно-оздоровительных мероприятий с учетом ведущего заболевания. Состояла из 7 до 10 процедур ч/день с определением режима двигательной нагрузки, курса ЛФК и массажа, гидротерапии (ванны: хвойные/жемчужные/медовые /травяные; душ-массаж; душ циркулярный), ингаляций, приема минеральной воды из собственного источника, физиопроцедур (КУФ; магнитотерапии от №3-№5) [9]. Среди ведущей патологии у детей значимо преобладали заболевания органов респираторной системы, пищеварительного тракта и вегетодистонический синдром. Для пациентов старшей возрастной группы были характерны заболевания опорно-двигательной системы сочетанные с различными вариантами патологии эндокринной, сердечно-сосудистой, легочной системы и т. д. Протокол исследований максимально соответствовал требованиям стандарта ICH GCP. Критерии включения/исключения использованы с учетом добровольного согласия, Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Общий массив данных работы собран в ходе проспективного, открытого наблюдения под контролем двукратно выполненных лабораторно-диагностических исследований. Совокупность клинических и параклинических показателей отражали эффективность реабилитационной терапии на санаторном этапе. Сравнительным путем верифицированы терапевтическая эффективность и экономический эффект процедур аргиллотерапии глиной серой (п. Латное), курса пелоидотерапии иловыми грязями приморского типа (о. Кизил-Таш; к. Анапа) и торфяными мало-минерализованными грязями (к. Грязи Липецкой обл.) в условиях санатория. По всем изученным компонентам установлено, что клинически выраженный эффект статистически значимо обеспечен дополнительным включением в реабилитационную программу курса аргилло-, пелоидотерапии в качестве управляющего воздействия у детей и взрослых во время пребывания в здравнице. Разнонаправленная динамика соматического статуса, гематологического профиля и функциональных тестов статистически значимо обоснована. Терапевтическая эффективность аргилло- и пелоидотерапии иловыми грязями колебалась в диапазоне 79,4%-83,3%; 80,1% - 85,8%, тогда как торфяными грязями на уровне 56,1% -72,3%.

Сравнительным методом произведен расчет стоимости процедур аргиллотерапии глиной серой (п. Латное), пелоидотерапии иловыми (к. Анапа) и торфяными грязями (к. Липецк). Отправной точкой расчета избрана калькуляция стоимости основных статей расходов 21 дня путевки пребывания одного пациента в санатории (табл. 5). Анализ выполнен согласно требованиям отраслевого Стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (ОСТ 91500.14.0001-2002), утвержденного приказом Минздрава России от 27.05.2002 № 163) и единой методики ценообразования в здравоохранении (Инструкция по расчету стоимости медицинских услуг» (врем.) МЗ России 10.11.99 № 01-23/4-10 и президентом РАМН 10.11.99 № 01-02/41).

Таблица 5. Сравнительная оценка эффективности вложений

Комплекс лечебных мероприятий сочетанный с:	Чистый доход (с учетом стоимости путевки на 21 день)	Учетная норма прибыли	Срок окупаемости
курсом пелоидотерапии иловыми грязями (к. Анапа)	8400-8100=300	3,7	0,96
курсом пелоидотерапии торфяными грязями (к Липецк)	8400-7950=450	5,7	0,95
курсом аргиллотерапии глиной серой (п. Латное)	8400-5125=3275	63,9	0,61

Примечание: результаты собственных расчетов

Экономический анализ стоимости курса реабилитационных мероприятий для пациента и медицинского учреждения показал, что финансовые затраты на приобретение, организацию доставки и технологические процессы эксплуатации исходного материала глина серая (п. Латное) оптимальны. Финансовая составляющая стоимости курса реабилитации для пациента и здравницы по методике аргиллотерапии глиной серой (п. Латное) в комплексе базисной терапии в сравнении с пелоидотерапией привозными грязями позволяет статистически значимо снизить расходы на 74,2%, ($p<0,05$)[8]. Несомненным достоинством методики аргиллотерапия глиной серой (п. Латное) является территориальная доступность и отпускная стоимость исходного сырья (теплоносителя). Рациональной стороной является тот факт, что исключена потребность обустройства грязехранилища, соблюдение температурного режима хранения и процессов регенерации. Исходный материал (глина) рекомендовано применять однократно и утилизировать отработанную массу после процедуры.

Из всего вышеизложенного следует, что:

- ежегодный темп роста спроса на уровне 8,5% на лечебно-оздоровительные услуги в условиях санатория отражает динамичный тренд;
- спрос на совместное пребывание семьи в условиях санатория и детский оздоровительный отдых в санаторно-курортных лагерях круглогодичного цикла и в дальнейшем будет повышаться;
- ежегодный ввод в действие порядка 14,4% специализированных курортных поликлиник и бальнеогрязелечебниц подтверждает практическую направленность региональных инвестиционных проектов;
- терапевтическая эффективность аргиллотерапии глиной серой каолинитового типа (п. Латное) адекватна или превышает клинически выраженные результаты пелоидотерапии привозными грязями в комплексе базисной терапии на санаторном этапе;
- финансовая и территориальная доступность исходного сырья – глина серая каолинитовая (п. Латное) позволяет активно внедрять технологии на основе природных теплоносителей в системе реабилитационной помощи Воронежской области.

Заключение

Таким образом, анализ массива официальных сведений и данных собственных исследований позволяет нам утверждать, что методики аргиллотерапии на основе каолинитовых глин возможно использовать в отделениях и кабинетах физиотерапии лечебных учреждений регионов, где отсутствуют собственные функционирующие источники лечебных грязей, но имеются месторождения альтернативных природных теплоносителей. Опорной точкой инвестиционных вложений может быть проект реабилитационной клиники или водогрязелечебницы регионального значения.

Литература

1. Бартенев В.К. Литология и полезные ископаемые палеогена Воронежской антеклизы.*Автореф. дис. на соиск. учен. степ. к.геол.-мин.н.* Воронеж*,* ВГУ*,*1999. 27 с.

2. Воронежский статистический ежегодник 2019: Статистический сборник. Воронеж: Воронежстат, 2019. 340 с.

3. Государственная Программа Воронежской области "Развитие здравоохранения" на 2014-2020г.г. (изм.: 20.07.2015 г.; 02.11.2017 г.). [Электронный ресурс]. *Режим доступа:*https://www.govvrn. ru/documents (дата обращения:13.09.2019).

4. Донцов В.И. Здоровьесбережение как современное направление профилактической медицины (обзор). *Вестник восстановительной медицины* 2016; (1): 2-9.

5. Здравоохранение в России 2017 г. Статистический сборник. М.: Федеральная служба государственной статистики, 2017: 178 с.

6. Кравець О.М., Рябєв А.А. Курортология: учебник для студентов. Харьков. Изд-во ХНУМГ ім. О. М. Бекетова. 2017: 168 с.

7. Крайнов А.В. Геология и минералогия керамических и огнеупорных глин аптского яруса Воронежской антеклизы. *Автореф. дис. на соиск. учен. степ. к.геол-минер.н.* М., МГУ им. М.В. Ломоносова, 2016. 27 с.

8. Коваленко Н.М. Обоснование и клинико-экономическая эффективность пелоидо- и аргиллотерапии при реабилитации детей на санаторном этапе. *Автореф. дис. на соиск. учен. степ. д. мед. н.* Пятигорск, 2013. 25 с.

9. Коваленко Н.М. Обоснование создания единого лечебно-координационного центра реабилитации. *Вестник медицинского института "РЕАВИЗ" (Реабилитация, врач и здоровье)* 2019; 1 (37): 221-228.

10. Оборин М.С. Маркетинговые технологии исследования факторов развития санаторно-курортного комплекса регионов России. *Научный результат. Технологии бизнеса и сервиса* 2017; 3 (3): 91-101.

11. Питьева К.Е., Смирнова А.Я., Смирнова А.А. Гидросфера северо-восточной территории Воронежской области. *Вестник ВГУ, серия: География. Геоэкология.* 2016; (2): 101-115.

12. Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия: 5-е изд., перераб. и доп. М.: Геотар-Медиа, 2012. 368с.

13. Рязанцев С.В. Новые ориентиры демографической политики Российской Федерации в условиях экономического кризиса. II Международная научно-практическая конференция (Москва, 08 декабря 2016 г.). М.: "Экон-Информ",2016. 383 с.

14. Смирнов В.Т., Сошников И.В., Романчин В.И., Скоблякова И.В. Человеческий капитал: содержание и виды, оценка и стимулирование: монография. М.: Машиностроение, 2005. 513 с.

15. Улащик В.С. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия. Мн.: Книжный Дом, 2008.

16. Улумбекова Г.Э. Здравоохранение России: 2018-2024 гг. Что надо делать? *Оргздрав: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ* 2018; (1): 9-16.

17. Bad Sobernheim medicinal clay therapy. Medicinal clay therapy. http://www.bollants.de. (дата обращения:11.07.2019).

18. Ghadiri, M., W. Chrzanowski and R. Rohanizadeh. Biomedical applications of cationic clay minerals. *RSC Advances* 5 (2015): 29467-29481.

Resource Potential of Sanatorium-Resort Technologies

Kovalenko N. M.
Doctor of Medicine, Associate Professor, Physiotherapist

Mikhailov D. A.
Rehabilitation Specialist

Center for rehabilitation treatment, Voronezh, Russia

Corresponding Author: *Kovalenko Natalya Mikhailovna,* ***e-mail:*** *panacea.k@googlemail.com*
Conflict of interest. *None declared.*
Funding. *The study had no sponsorship.*

Abstract

In the structure of medical rehabilitation, the demand for restorative technologies with healing natural factors is steadily increasing. Rational exploitation of natural resources provides the core of the resort and recreation and sanatorium branches. Rehabilitation measures in the complex of sanatorium-resort therapy are optimally balanced and effective. A potential part of recovery techniques is the healing properties of climate, mineral water, natural heat carriers, etc. The Voronezh region is rich in reserves of mineral waters, brines and therapeutic mud in the operational waiting phase. Deposits of various clays are available everywhere. Argillotherapy developed based on gray clay (kaolinite) incision "Strelitsa Middle" at Latnoe settlement. Comparison is made of clinical effectiveness and economic effect of argillotherapy gray clay (kaolinite) in the complex of rehabilitation programs among patients of different ages in conditions local health resort.

Keywords: sanatorium-resort organizations, rehabilitation, natural balneoresources, argillotherapy, analysis

References

1. Bartenev V.K. Litologiya i poleznye iskopaemye paleogena Voronezhskoy anteklizy. [Lithology and Mineral Resources of the Paleogene of the Voronezh Anteclise] Avtoref. dis. na soisk. uchen. step. k.geol.-min.n. [Author's abstract, PhD Thesis in Geology and Mineralogy] Voronezh State University, 1999. 27 p. (In Russ.)

2. Voronezhskiy statisticheskiy ezhegodnik 2019: Statisticheskiy sbornik. [Voronezh Statistics Yearbook 2019] Voronezh: Voronezhstat, 2019. 340 p. (In Russ.)

3. Gosudarstvennaya Programma Voronezhskoy oblasti "Razvitie zdravookhraneniya" na 2014-2020g.g. (izm.: 20.07.2015g.; 02.11.2017g.) [State Program of the Voronezh Region "Healthcare Development" for 2014-2020. (amended 20.07.2015; 02.11.2017]. 2018. Available at: https://www.govvrn.ru/documents (Accessed: 13.09.2019). (In Russ.)

4. Dontsov V.I. Zdorov'yesberezhenie kak sovremennoe napravlenie profilakticheskoy meditsiny (obzor). [Health preservation as a modern trend in preventive medicine (review)].*Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny [Bulletin of regenerative medicine]* 2016; (1): 2-9. (In Russ.)

5. Zdravookhranenie v Rossii 2017. Statisticheskiy sbornik. [Healthcare in Russia 2017. Statistics Yearbook]. Moscow: Federal Statistics Service, 2017: 178 p. (In Russ.)

6. Kravets' O.M., Ryabєv A.A. Kurortologiya: uchebnik dlya studentov. [Resortology: a textbook for students]. Khar'kov: O. M. Beketov KhNUMG, 2017: 168 p. (in Russ.)

7. Kraynov A.V. Geologiya i mineralogiya keramicheskikh i ogneupornykh glin aptskogo yarusa Voronezhskoy anteklizy [Geology and mineralogy of ceramic and refractory clays of the Aptian stage of the Voronezh anteclise]. Avtoref. dis. na soisk. uchen. step. k.geol-miner.n. [Author's abstract, PhD Thesis in Geology and Mineralogy] Moscow, Lomonosov State University, 2016. 27 p. (In Russ.)

8. Kovalenko N.M. Obosnovanie i kliniko-ekonomicheskaya effektivnost' peloido- i argilloterapii pri reabilitatsii detey na sanatornom etape. [Justification and clinical and economic efficiency of peloid and argillotherapy in the rehabilitation of children at the sanatorium stage]. Avtoref.dis.na soisk. uchen. step. d.med.n. [Author's abstract, Doctor of Medicine Thesis]. Pyatigorsk, 2013. 25 p. (In Russ.)

9. Kovalenko N.M. Obosnovanie sozdaniya edinogo lechebno-koordinatsionnogo tsentra reabilitatsii. [Justification for the creation of a unified treatment and coordination center for rehabilitation]. Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ" (Reabilitatsiya, vrach i zdorovye)*[Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, doctor and health)]* 2019; 1(37): 221-228. (In Russ.)

10. Oborin M.S. Marketingovye tekhnologii issledovaniya faktorov razvitiya sanatorno-kurortnogo kompleksa regionov Rossii. [Marketing technologies for studying the factors of development of the sanatorium-resort complex of the regions of Russia]. *Nauchnyy rezul'tat. Tekhnologii biznesa i servisa [Scientific result. Business and service technologies]* 2017; 3 (3): 91-101. (In Russ.)

11. Pit'yeva K.E., Smirnova A.Ya., Smirnova A.A. Gidrosfera severo-vostochnoy territorii Voronezhskoy oblasti. [Hydrosphere of the northeastern territory of the Voronezh region].*Vestnik VGU, seriya: Geografiya. Geoekologiya. [Bulletin of Voronezh State University. Geography and geoecology series]* 2016; (2): 101-115. (In Russ.)

12. Ponomarenko G.N. Obshchaya fizioterapiya: 5-e izd., pererab. i dop. [General physiotherapy: 5th rev. ed.] Moscow: Geotar-Media, 2012. 368 p. (In Russ.)

13. Ryazantsev S.V. Novye orientiry demograficheskoy politiki Rossiyskoy Federatsii v usloviyakh ekonomicheskogo krizisa. [New guidelines for the demographic policy of the Russian Federation in the context of the economic crisis]. II Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya (Moskva, 08 dekabrya 2016 g.). [Proceedings of the II International Scientific and Practical Conference (Moscow, December 08, 2016)]. Moscow: "Ekon-Inform", 2016. 383 p. (In Russ.)

14. Smirnov V.T., Soshnikov I.V., Romanchin V.I., Skoblyakova I.V. Chelovecheskiy kapital: soderzhanie i vidy, otsenka i stimulirovanie: monografiya. [Human capital: content and types, assessment and stimulation: monograph]. Moscow: Mashinostroenie, 2005. 513 p. (In Russ.)

15. Ulashchik V.S. Fizioterapiya. Universal'naya meditsinskaya entsiklopediya. [Physiotherapy. Universal Medical Encyclopedia]. Minsk: Knizhnyy Dom, 2008. (In Russ.)

16. Ulumbekova G.E. Zdravookhranenie Rossii: 2018-2024 gg. Chto nado delat'? [Healthcare of Russia: 2018-2024. What to do?] *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik VShOUZ [ORGZDRAV: news, opinions, training. VsHOZ Bulletin]* 2018; (1): 9-16. (In Russ.)

17. Bad Sobernheim medicinal clay therapy. Medicinal clay therapy. http://www.bollants.de. (Accessed: 11.07.2019)

18. Ghadiri, M., W. Chrzanowski and R. Rohanizadeh. Biomedical applications of cationic clay minerals. RSC Advances 5 (2015): 29467-29481.

Оценка уровней аутоантител к NMDA и дофаминовым рецепторам у детей больных сахарным диабетом I типа в зависимости от тяжести течения заболевания

Быков Ю. В.[1,2]
к.м.н., ассистент, кафедра анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи; врач-анестезиолог-реаниматолог

Батурин В. А.[1,3]
д.м.н., профессор, заведующий, кафедра клинической фармакологии

Углова Т. А.[2]
врач-детский эндокринолог

1 – Ставропольский государственный медицинский университет, Россия, г. Ставрополь
2 – Детская городская клиническая больница им. Г. К. Филиппского, Россия, Ставрополь
3 – ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии», Россия, г. Ставрополь

Автор для корреспонденции: *Быков Юрий Витальевич;* ***e-mail:*** *yubykov@gmail.com*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Аннотация

Сахарный диабет (СД) 1 типа, является одним из распространенных эндокринологическим заболеваний в детском возрасте. Целью данного исследования было изучение содержания уровня аутоантител (ААТ) к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам второго типа (DAR2) у детей с различной степенью тяжести на фоне СД 1 типа. Обследовано 38 детей и подростков в возрасте от 2 до 17 лет. Определение в сыворотке крови уровней ААТ к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам (DR2) проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА). Обнаружено увеличение ААТ к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам (DAR2) у детей с хроническим течением СД 1 типа на фоне диабетического кетоацидоза (ДКА), по сравнению с детьми на фоне дебюта СД или компенсации заболевания. Увеличенное содержание ААТ к NMDA и дофаминовым рецепторам (DAR2) определялось у детей и подростков на фоне длительного течения заболевания и частых госпитализаций в реанимационное отделение.

Ключевые слова: сахарный диабет I типа, NMDA рецепторы, дофаминовые рецепторы, аутоантитела

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-73-80

Для цитирования: Быков Ю. В., Батурин В. А., Углова Т. А. Оценка уровней аутоантител к NMDA и дофаминовым рецепторам у детей больных сахарным диабетом I типа в зависимости от тяжести течения заболевания. *Медицина* 2020; 8(2): 73-80.

Введение

Сахарный диабет (СД) – это эндокринная патология, которая проявляется резистентностью к инсулину, резким снижением функции β-клеток поджелудочной железы, аномально высокими уровнями глюкагона и гипергликемией [7]. СД I типа – это аутоиммунное заболевание, является наиболее распространенным именно среди детей и подростков, оно часто сопровождается серьезными острыми и хроническими осложнениями [6]. Одним из потенциально тяжелых и опасных для жизни осложнением СД 1 типа у детей является диабетический кетоацидоз (ДКА) [4]. Частота возникновения ДКА во время диагностики СД I типа колеблется от 15% до 67% [10]. Отек головного мозга, на фоне нарушения сознания, является причиной 0,46% - 4,60% смертей и основной причиной летальности, связанной с ДКА [2].

С другой стороны известно, что дисбаланс метаболических (нейротрансмиттерных) регуляторных систем является основой многих метаболических нарушений, в том числе и при СД [1]. Например, известно, что длительная активация NMDA-рецепторов на фоне СД может вызывать нейродегенерацию нейронов головного мозга [3]. Кроме этого, хорошо известна важность дофаминовых рецепторов в функции ЦНС, в том числе их влияние на гомеостаз глюкозы и функцию β-клеток поджелудочной железы [5]. Приводятся данные, что дофамин ингибирует высвобождение инсулина, приводя к иснулинорезистентности [8].

В последние годы аутоантитела (ААТ) все чаще используются в качестве возможных биомаркеров СД I типа для углубленного понимания патофизиологии, выявления риска и разработки потенциальных терапевтических методов при данном заболевании [9]. В связи с этим представлялось интересным изучить ААТ к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам (DAR2) у больных с СД после перенесенного ДКА.

Цель исследования – изучить уровень ААТ к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам (DAR2) у детей с различной степенью тяжести состояния на фоне СД I типа.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе детской городской больницы им. Г. К. Филиппского (г. Ставрополь) в дизайне открытого сравнительного исследования. Были сформированы 2 группы больных детей. В первую группу были включены 19 детей (11 мальчиков и 8 девочек), в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст 9,07±3,6 года), экстренно поступивших в клинику с проявлениями выраженного ДКА на фоне хронического СД I типа в стадии декомпенсации. Все дети первой группы были госпитализированы в палаты реанимации и интенсивной терапии в связи с проявлениями ДКА, в тяжелой и средней степени тяжести состояния.

Критерии включения в первую группу:

- Подтверждение диагноза СД I типа, согласно диагностическим критериям ВОЗ, в стадии декомпенсации, с гипергликемией выше 11,1 ммоль/л;

- Возраст детей от 2-х до 17 лет;

- ДКА средней степени тяжести: оглушение-сопор, глубокое шумное дыхание, гипорефлексия и мышечная гипотония, тахикардия, артериальная гипотония, многократная рвота, боли в животе, концентрация ацетона в моче 80-160 mg/dl;

- ДКА тяжёлой степени: отсутствие сознания (кома), арефлексия, резкая дегидратация, «мраморная» окраска кожи, пастозность и отеки голеней, рвота цвета кофейной гущи, олигоанурия, шумное и глубокое дыхание (Куссмауля) или периодическое дыхание (Чейн-Стокса), артериальная гипотония и тахикардия, концентрация ацетона в моче 160 mg/dl.

- Частые поступления (от 4-х до 8 раз) в клинику на фоне субкомпенсации и декомпенсации СД I типа в течение заболевания (данные анамнеза).

Тяжесть ДКА определяли согласно международному консенсусу «International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes» (2009 г.). Забор венозной крови для определения уровней ААТ к NMDA и к DAR2 рецепторам проводился однократно в круглосуточном режиме, в зависимости от времени госпитализации ребенка в реанимационное отделение.

Во вторую группу были включены дети и подростки с хроническим течением СД I типа, планово получавшие инсулин по течению основного заболевания и госпитализированные без проявления ДКА для проведения диагностических мероприятий. В эту группу вошли 19 детей (9 мальчиков и 11 девочек), в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст 12,07±4,2 года, длительность заболевания 7,6±3,4 года).

Критерии включения в группу сравнения:

- Подтверждение диагноза СД I типа, согласно диагностическим критериям ВОЗ, в стадии компенсации, с уровнем гликемии менее 6 ммоль/л натощак;

- Возраст детей от 2-х до 17 лет;

- Отсутствие проявлений ДКА на момент поступления (как клинических, так и лабораторных).

- Редкие поступления (до 2-х раз) в клинику на фоне субкомпенсации и декомпенсации СД I типа в течение заболевания (данные анамнеза).

Забор венозной крови для обследования в этой группе проводился однократно в утренние часы (9:00), при госпитализации ребенка в клинику.

При поступлении детей обеих групп учитывался анамнез заболевания (длительность заболевания, частота поступлений детей за период заболевания, тяжесть состояния при поступлении: тяжелое, средней тяжести, удовлетворительное).

Количественное определение ААТ в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Методика определения уровня ААТ к NMDA рецепторам (субъединица NMDAR2A) и дофаминовым рецепторам второго типа (DAR2) была основана на иммунологической реакции между ААТ в сыворотке крови пациентов и антигенами рецепторов NMDAR2A и рецепторов дофамина второго типа (DAR2) при использовании человеческих рекомбинантных антигенов [производитель Cloud-Clone Corp, США], с дальнейшей детекцией образовавшегося иммунного комплекса с помощью пероксидазного конъюгата моноклональных антител к иммуноглобулину IgG человека. Применялись тест-системы разработанные в ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия). Результаты анализов регистрировали с помощью фотометра вертикального сканирования «Лазурит» (США) при длине волны 450 нм. Нормальные показатели IgG ААТ рассматривались в пределах до 10 мкг/мл (согласно инструкции производителя).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных программ Statistica v. 7.0. Оценивали характер распределения показателей с применением метода Шапиро-Уилка. При нормальном распределении для сравнения двух групп использовался критерий Стьюдента. Результаты представляли как средние значения и стандартная ошибка (M±m). При ненормальном распределении сравнение результатов в двух группах проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Результаты представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентили, *LQ-UQ*). Для оценки встречаемости эффекта в группах использовали критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Дети из первой группы (группа исследования) имели тяжелое состояние за счет декомпенсации СД I типа на фоне ДКА и отека головного мозга: нарушение сознания (от оглушения до комы), нестабильная гемодинамика (тахикардия и артериальная гипотония), острая дыхательная недостаточность, тошнота, многократная рвота. В данной группе регистрировались кетоновые тела в моче (80-160 mg/dl) и среднесуточная гипергликемия (17,6±1,5 ммоль/л). Дети из второй группы имели удовлетворительное состояние на фоне компенсации СД I типа, без клинических проявлений ДКА и отека головного мозга (ясное сознание, отсутствие гемодинамических и дыхательных нарушений). Уровень среднесуточной гипергликемии был 5,08±0,6 ммоль/л натощак, кетоновые тела в моче не определялись.

Если говорить об общей длительности заболевания СД, то она оказалась достоверно больше (p=0,0004) в первой группе, по сравнению со второй группой (табл. 1). То есть дети, поступавшие в реанимационное отделение в тяжелом состоянии на фоне выраженных проявлений ДКА имели достоверно большую длительность заболевания, нежели дети, госпитализированные в стабильном состоянии в эндокринологическое отделение без проявлений ДКА. Также достоверно большим (p=0,0002) оказалось среднее количество поступлений детей и подростков в тяжелом состоянии по течению заболевания СД в реанимационное отделение с проявлениями ДКА: 5,27±1,06 раз в первой группе, по сравнению со второй группой – 0,25±0,04 раз (за всю длительность заболевания).

*Таблица 1. Сравнительная характеристика больных 1 и 2 групп **

Группа	Длительность заболевания (годы)	ААТ к NMDAR (мкг/мл)	ААТ к DAR2 (мкг/мл)
1	Me=4,0 (3,0-8,0)	Me=5,48 (3,84-8,45)	Me=12,19 (7,24-15,86)
2	Me=1,0 (0,5-1,0)	Me=3,02 (2,75-3,65)	Me=3,76 (2,79-5,48)
	p=0,0004	p=0,00015	p=0,0015

* – данные представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентили, *LQ-UQ*).

У больных первой группы с СД I типа (декомпенсация заболевания на фоне хронического течения) уровень ААТ к NMDA рецепторам в сыворотке крови был почти в два раза выше и составил Me=5,48 мкг/мл (p=0,00015). Содержание ААТ к дофаминовым рецепторам (DAR2) был также выше (p=0,0015) в первой группе (Me=12,9 мкг/мл), по сравнению со второй группой (Me=3,76 мкг/мл). Таким образом, выявлено повышение IgG ААТ к NMDA рецепторам NMDAR1 и дофаминовым рецепторам (DAR2) у детей и подростков на фоне ДКА и тяжелого состояния при декомпенсации СД I типа, по сравнению со второй группой.

Таким образом, высокие показатели ААТ к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам (DAR2) обнаружены у детей при декомпенсации СД I типа на фоне ДКА и тяжелого состояния. Так, у детей с декомпенсацией СД средние значения ААТ к дофаминовым рецепторам (DAR2) оказались выше более чем в 3,5 раз по сравнению с группой без ДКА. У пациентов с СД I типа на фоне ДКА и декомпенсации уровень ААТ к NMDA рецепторам также оказался увеличенным в 2 раза. В целом полученные данные согласуются с результатами A. Lau and M. Tymianski [3], которые показали, что длительная стимуляция NMDA-рецепторов на фоне СД возможно вызывает нейродегенерацию и эксайтотоксичность в нейронах. Это, видимо, может сопровождаться повышением уровня ААТ к этому виду рецепторов. Не исключено, что процесс минимальной мозговой дисфункции у детей и подростков с СД I типа, запускается задолго до появления классических и клинических проявлений заболевания. Возможно, что повышение дофаминергической медиации, обнаруженное при СД [5], сопровождается экспрессией дофаминовых рецепторов, что в свою очередь вызывает повышение продукции ААТ к дофаминовым рецепторам (DAR2). Можно сделать вывод, что повышение ААТ к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам (DAR2) может являться диагностическим предикторам тяжелого течения СД I типа у детей и подростков. Возможно, что определение уровней ААТ позволит выявлять дисфункцию ЦНС еще на доклиническом этапе.

Заключение

Обнаружено увеличение IgG ААТ к NMDAR1 и дофаминовым рецепторам (DAR2) у детей с хроническим течением СД I типа на фоне ДКА, по сравнению с детьми на фоне дебюта СД или компенсации заболевания. Важно, что увеличенное содержание ААТ к NMDA рецепторам и дофаминовым рецепторам (DAR2) диагностировалось у детей и подростков не только на фоне тяжелого состояния с ДКА, но и на фоне длительного течения заболевания и частых госпитализаций в реанимационное отделение, что может служить определенным маркером повреждения головного мозга, хронификации и тяжести СД.

Литература

1. Bao Y., Zhao T., Wang X. et al. Metabonomic variations in the drug-treated type 2 diabetes mellitus patients and healthy volunteers. *J Proteome Res.* 2009; 8(4): 1623-30. *doi:*10.1021/pr800643w

2. Edge J.A., Ford-Adams M.E., Dunger D.B. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child.* 1999; 81: 318-323.

3. Lau A., Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Arch* 2010; 460: 525-542. *doi:* 10.1007/s00424-010-0809-1

4. Lopes C.L., Pinheiro P.P., Barberena L.S., Eckert G.U. Diabetic ketoacidosis in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)* 2017; 93(2): 179-184. *doi:* 10.1016/j.jped.2016.05.008

5. Lopez Vicchi F., Luque G.M., Brie B. et al. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis. *Pharmacol Res.* 2016; 109: 74-80. *doi:* 10.1016/j.phrs.2015.12.029.

6. Robert A.A., Al-Dawish A., Mujammami M., Dawish M.A.A. Type 1 Diabetes Mellitus in Saudi Arabia: A Soaring Epidemic. *Int J Pediatr.* 2018: 9408370*. doi:* 10.1155/2018/9408370.

7. Sharma S., Singh H., Ahmad N. et al. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. *Arch Endocrinol Metab.* 2015; 59(5): 391-9. *doi:* 10.1590/2359-3997000000098.

8. Underland L.J., Mark E.R., Katikaneni R., Heptulla R. The Impact of Dopamine on Insulin Secretion in Healthy Controls. *Indian J Crit Care Med.* 2018; 22(4): 209-213. *doi:*10.4103/ijccm.IJCCM_175_17.

9. Watkins R.A., Evans-Molina C., Blum J.S., DiMeglio L.A. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res.* 2014; 164(2): 110-21. *doi:* 10.1016/j.trsl.2014.02.004.

10. Wojcik M., Sudacka M., Wasyl B. et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years. *Eur J Pediatr.* 2015; 174: 1319-1324. *doi:* 10.1007/s00431-015-2537-1

Estimating the Levels of Autoantibodies to NMDA and Dopamine Receptors in Children with Diabetes Mellitus Type I, Subject to The Condition Severity

Bykov Yu. V.[1,2]
MD, PhD, Assistant, Chair for Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medicine; Anesthesiologist-rheumatologist

Baturin V. A.[1,3]
Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Clinical Pharmacology

Uglova T. A.[2]
Pediatric Endocrinologist

1 – Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia
2 – G.K. Filippsky Children's City Clinical Hospital, Stavropol, Russia
3 – LLC "Center for Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy", Stavropol, Russia

Corresponding Author: *Bykov Yuri;* ***e-mail:*** *yubykov@gmail.com*
Conflict of interest. *None declared.*
Funding. *The study had no sponsorship.*

Abstract

Type I Diabetes Mellitus (DM) is among the most common endocrinological diseases for adolescents. The purpose was to study the level of autoantibodies (AAT) to NMDA receptors and Type 2 dopamine receptors (DAR2) in children with varying severity of Type I Diabetes. We examined 38 children and adolescents aged 2 to 17 years. In order to determine the levels of AAT to NMDA receptors and dopamine receptors (DR2) in blood serum, we applied the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). We found higher levels of AAT to NMDA receptors and dopamine receptors (DAR2) in children with chronic Type I Diabetes against the background of diabetic ketoacidosis (DKA), as compared to children with the diabetes onset or compensation of the disease. The increased levels of AAT to NMDA and dopamine receptors (DAR2) were found in children and adolescents against the background of a long history of the disease and frequent hospitalization to the intensive care unit.

Keywords: Diabetes Mellitus Type I, NMDA receptors, dopamine receptors, autoantibodies

References

1. Bao Y., Zhao T., Wang X. et al. Metabonomic variations in the drug-treated type 2 diabetes mellitus patients and healthy volunteers. *J Proteome Res.* 2009; 8(4): 1623-30. doi: 10.1021/pr800643w

2. Edge J.A., Ford-Adams M.E., Dunger D.B. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child.* 1999; 81: 318-323.

3. Lau A., Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Arch* 2010; 460: 525-542. *doi:* 10.1007/s00424-010-0809-1

4. Lopes C.L., Pinheiro P.P., Barberena L.S., Eckert G.U. Diabetic ketoacidosis in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)* 2017; 93(2): 179-184. *doi:* 10.1016/j.jped.2016.05.008

5. Lopez Vicchi F., Luque G.M., Brie B. et al. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis. *Pharmacol Res.* 2016; 109: 74-80. *doi:* 10.1016/j.phrs.2015.12.029.

6. Robert A.A., Al-Dawish A., Mujammami M., Dawish M.A.A. Type 1 Diabetes Mellitus in Saudi Arabia: A Soaring Epidemic. *Int J Pediatr.* 2018: 9408370. *doi:* 10.1155/2018/9408370.

7. Sharma S., Singh H., Ahmad N. et al. The role of melatonin in diabetes: therapeutic implications. *Arch Endocrinol Metab.* 2015; 59(5): 391-9. *doi:* 10.1590/2359-3997000000098.

8. Underland L.J., Mark E.R., Katikaneni R., Heptulla R. The Impact of Dopamine on Insulin Secretion in Healthy Controls. *Indian J Crit Care Med.* 2018; 22(4): 209-213. *doi:*10.4103/ijccm.IJCCM_175_17.

9. Watkins R.A., Evans-Molina C., Blum J.S., DiMeglio L.A. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res.* 2014; 164(2): 110-21. *doi:* 10.1016/j.trsl.2014.02.004.

10. Wojcik M., Sudacka M., Wasyl B. et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years. *Eur J Pediatr.* 2015; 174: 1319-1324. *doi:* 10.1007/s00431-015-2537-1

Факторы риска центральной серозной хориоретинопатии: исследование «случай-контроль»

Аглиуллин Д. Р.[1]
аспирант, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины

Хасанова Г. Р.[1]
д.м.н., профессор, заведующая, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины

Абдулаева Э. А.[2]
к.м.н., доцент, заведующая, кафедра офтальмологии

Кагирова Л. Р.[3]
врач-эпидемиолог

1 – ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия
2 – Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия
3 – ГАУЗ «Центральная городская клиническая больница №18» города Казани, Казань, Россия

***Автор для корреспонденции:** Аглиуллин Дамир Ришатович; **e-mail:** dr.agliullin@gmail.com*
***Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.*
***Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Аннотация

Цель исследования – оценка влияния потенциальных факторов риска на развитие центральной серозной хориоретинопатии в условиях крупного промышленного города. **Материалы и методы.** Дизайн исследования – «случай-контроль». В исследование включались лица 18 лет и старше. В основную группу вошли 100 пациентов с центральной серозной хориоретинопатией, подтвержденной с использованием оптической когерентной томографии, в контрольную – 100 человек без центральной серозной хориоретинопатии. Группы сопоставимы по полу и возрасту. Проведено интервьюирование пациентов по разработанной нами анкете, включающей 33 вопроса. Проведен однофакторный и многофакторный анализ результатов с использованием логистической регрессии. Статистическая обработка данных проведена с помощью программ Microsoft Office Excel 2010, Jamovi, статистического пакета R–Studio, онлайн-калькуляторов OpenEpi (http://www.openepi.com). **Результаты.** Были выявлены следующие факторы риска ЦСХП: прием кортикостероидных препаратов в течение последнего года – отношение шансов 13,5; 95% ДИ 3,4–53,2 и наличие артериальной гипертензии – отношение шансов 8,3; 95% ДИ 1,3–54,1. Прием антигипертензивных препаратов и психотропных лекарственных средств из группы анксиолитиков явились статистически значимым факторами «профилактики» развития ЦСХП (отношение шансов 0,1; 95% ДИ 0,02–0,9 и отношение шансов 0,01; 95% ДИ 0,0003–0,5**)**, соответственно. Наличие миопии также оказалось защитным фактором для ЦСХП – отношение шансов 0,3; 95% ДИ 0,14–0,8. **Выводы:** В исследовании «случай-контроль» значимыми факторами риска ЦСХП для населения крупного промышленного города явились артериальная гипертензия и прием кортикостероидных препаратов. Наличие миопии ассоциируется с меньшей частотой ЦСХП.

Ключевые слова: центральная серозная хориоретинопатия, эпидемиология, факторы риска, случай-контроль, артериальная гипертензия, кортикостероиды

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-81-93

Для цитирования: Аглиуллин Д. Р., Хасанова Г. Р., Абдулаева Э. А., Кагирова Л. Р. Факторы риска центральной серозной хориоретинопатии: исследование «случай-контроль». *Медицина* 2020; 8(2): 81-93.

Введение

Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХП) – распространенное заболевание глаз, характеризующееся серозной отслойкой нейросенсорной сетчатки [1]. Симптомы заболевания возникают внезапно и включают затуманивание зрения, микропсию, метаморфопсию и центральную скотому. Четкое представление о патогенезе ЦСХП на сегодняшний день отсутствует. Изучалось влияние психологических особенностей (личности типа А), стресса и высокого уровня экзогенных или эндогенных (синдром Кушинга и беременность) кортикостероидных гормонов на развитие ЦСХП [2,3,4,5,6,7]. Имеются сообщения о возникновении ЦСХП после применения стероидных препаратов (системном, ингаляционном, интраназальном и даже местном) [3,8,9,10,11,12,13]. По мнению отдельных авторов, такие факторы как гипертензия, применение психофармакологических препаратов, аллергические респираторные заболевания, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка, инфекция, вызванная Helicobacter pylori, синдром обструктивного апноэ сна, курение, употребление алкоголя, гиперметропия и беременность могут также способствовать развитию ЦСХП [3,5,6,7,8,11,14]. Эпидемиологические исследования связи отдельных факторов с развитием заболевания, проведенные в разных странах, дали различные, часто противоречивые, результаты. Возможно, в какой-то степени это ассоциировано с распространенностью отдельных генетических полиморфизмов, географическими, социальными и другими особенностями, свойственными различным регионам земного шара. В России данный вопрос ранее не исследовался. Данное обстоятельство подтолкнуло нас к проведению данного эпидемиологического исследования.

Цель исследования

Цель исследования – оценка влияния потенциальных факторов риска на развитие центральной серозной хориоретинопатии в условиях крупного промышленного города**.**

Материалы и методы

Дизайн исследования – «случай-контроль». Для определения необходимого объема выборки была использована формула Kelsey et al. (онлайн-калькулятор OpenEpi). В исследование включались лица 18 лет и старше, давшие информированное согласие на участие в исследовании. Были сформированы 2 группы:

1) основная – 100 человек. В нее вошли пациенты с вновь диагностированной ЦСХП. У всех пациентов диагноз был подтвержден с помощью оптической когерентной томографии. Набор участников в основную группу осуществлялся в г.

Казани на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая офтальмологическая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора Е.В. Адамюка» (РКОБ) и офтальмологической клиники «Кузляр» (ООО «Кузляр», г. Казань).

2) контрольная – 100 человек без ЦСХП. Группа формировалась из лиц, обратившихся для прохождения медицинского осмотра в Центр здоровья на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения «Центральная городская клиническая больница №18» города Казани и прошедших офтальмологическое обследование: сбор анамнеза, проверку остроты зрения, биомикроскопию, офтальмоскопию, тонометрию. Критериями включения в контрольную группу явились: отсутствие остро возникших жалоб на нарушение зрения, отсутствие патологии сетчатки по результатам офтальмологического обследования. Критериями исключения пациентов из контрольной группы исследования явились: наличие у них катаракты, глаукомы и/или диабетической ретинопатии.

Проведено интервьюирование пациентов по разработанной нами анкете, содержащей 33 вопроса с возможностью выбора одного или нескольких ответов. Кроме того, большинство вопросов содержало возможность указания собственного варианта ответа. Анкета включает «паспортную часть» и вопросы, направленные на выявление возможных факторов риска развития ЦСХП, включая химические, биологические, психосоматические, социально-демографические факторы. Опросник был разработан на основе информации, полученной из ранее проведенного обзора эпидемиологических исследований [15]. Исследовалась связь с развитием ЦСХП следующих потенциальных факторов риска: употребление алкоголя, курение, наличие аллергии, прием кортикостероидных препаратов, наличие артериальной гипертензии, прием антигипертензивных препаратов, наличие сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), язвенной болезни желудка, аутоиммунных заболеваний, нарушений сна, прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), психотропных лекарственных средств (ПЛС), наличие дальнозоркости (гиперметропии), близорукости (миопии), указание на перенесенные офтальмологические операции в анамнезе, приверженность спортивному питанию, прием биологически активных добавок (БАД), работа, связанная с физической нагрузкой, наличие нервного напряжения и стресса в течение последнего месяца (до развития симптомов ЦСХП).

Качественные данные опроса пациентов представлены в виде относительного показателя (доли, %). Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия $\chi 2$ с поправкой Йетса или нескорректированного показателя отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительных интервалов (95% ДИ). В связи с тем, что количественные данные не подчинялись закону нормального распределения, они представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25%;75%). Нормальность распределения количественных данных проверялась при помощи критерия Шапиро-Уилка.

Статистическую значимость различий между количественными показателями оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Для оценки силы связи между ЦСХП (зависимая переменная) и различными факторами с учетом потенциальных конфаундеров использовался метод множественной логистической регрессии. Сила связи оценивалась при помощи скорректированного показателя ОШ и его 95% ДИ. Полученные результаты рассматривались как статистически значимые при р <0,05.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программ Microsoft Office Excel 2010, Jamovi, статистического пакета R–Studio, онлайн-калькуляторов OpenEpi (http://www.openepi.com).

Результаты исследования

Мужчины составили 53% основной группы и 47% – контрольной. Медиана (Me) возраста в группе ЦСХП составила 39 (33-48) лет, в контрольной группе – 34,5 (24-49,3) лет. Группы не имели статистически значимых различий по возрасту (U-критерий Манна-Уитни = 4242, р = 0,064) и полу ($\chi 2$ с поправкой Йетса = 0,98, р = 0,322). И в основной, и в контрольной группе наименьший возраст пациентов составил 18 лет. Наибольший возраст участников среди «случаев» составил 73 года, среди «контролей» – 72 года.

Распределение предполагаемых факторов риска развития центральной серозной хориоретинопатии среди «случаев» и «контролей» представлено в таблице 1.

Таблица 1. Частота потенциальных факторов риска центральной серозной хориоретинопатии в основной и контрольной группах.

Исследуемые факторы / Studied factors	**Основная группа (с ЦСХП), абс.(%) / CSC group, abs. (%)**	**Контрольная группа (без ЦСХП), абс (%) / Control group, abs. (%)**	**Отношение шансов ОШ (95%ДИ) нескоррек-тированный / Odds ratio OR (95% CI) unadjusted**	**P/ P values**	**Отношение шансов ОШ (95%ДИ) скорректи-рованный / Odds ratio OR (95% CI) adjusted**	**P/ P values**
Употребление алкоголя: / Alcohol consumption:						
Никогда / Never	14 (14%)	26 (26%)	–	–	–	–
1 раз в месяц или реже / Once a month or less	59 (59%)	55 (55%)	1,9 (0,9–4,2)	0,07	1,3 (0,5–3,7)	0,577
2-4 раза в месяц / 2-4 times a month	26 (26%)	15 (15%)	3,2 (1,2–8,0)	0,012	1,3 (0,4–4,7)	0,711

2-3 раза в неделю / 2-3 times a week	0 (0%)	4 (4%)	–	1,0	–	0,990
4 и более раз в неделю / 4 or more times a week	1 (1%)	0 (0%)	–	1,0	–	0,994
Курение* / Smoking*	29 (29%)	11 (11%)	3,3 (1,5–7,1)	0,002	2,2 (0,8–6,5)	0,144
Наличие аллергии / Allergies	18 (18%)	20 (20%)	0,8 (0,4–1,8)	0,719	0,5 (0,1–1,8)	0,278
Прием кортикостероидных препаратов ** / use of corticosteroids **	28 (28%)	5 (5%)	7,4 (2,7–20,1)	<0,001	13,5 (3,4–53,2)	<0,001
Наличие артериальной гипертензии / Arterial hypertension	46 (46%)	33 (33%)	1,7 (0,98–3,1)	0,06	8,3 (1,3–54,1)	0,027
Прием антигипертен-зивных препаратов / antihypertensive drugs use	29 (29%)	28 (28%)	1,1 (0,6–1,9)	0,876	0,1 (0,02–0,9)	0,043
СД / Diabetes	5 (5%)	1 (1%)	5,2 (0,6–45)	0,135	2,9 (0,2–48,7)	0,465
ИБС / ischemic hard disease	18 (18%)	3 (3%)	7,1 (2,0–25)	0,002	3,3 (0,55–19,40)	0,191
Язвенная болезнь желудка / Stomach ulcer	3 (3%)	5 (5%)	0,6 (0,2–2,5)	0,475	1,5 (0,21–11)	0,670
Аутоиммунные заболевания / Autoimmune diseases	1 (1%)	4 (4%)	0,2 (0,03–2,2)	0,174	0,3 (0,02–3,8)	0,347
Нарушения сна / Sleeping disturbances	14 (14%)	17 (17%)	0,8 (0,4–1,7)	0,558	1,3 (0,44–3,92)	0,624
Прием НПВС / Non-steroid anti-inflammatory drugs use	23 (23%)	20 (20%)	1,2 (0,6–2,3)	0,606	1,02 (0,35–2,97)	0,971
Прием ПЛС / Psychotropic drugs use	1 (1%)	6 (6%)	0,2 (0,02–1,3)	0,054	0,01 (0,0003–0,5)	0,017
Наличие гиперметропии / Hypermetropia	30 (30%)	12 (12%)	3,1 (1,5–6,6)	0,002	1,3 (0,4–4,5)	0,656
Наличие миопии / Myopia	23 (23%)	53 (53%)	0,3 (0,1–0,5)	<0,001	0,3 (0,14–0,8)	0,015
Хирургические	1 (1%)	12 (12%)	0,1 (0,01–0,6)	0,01	0,1 (0,01–1,1)	0,057

операции на глаза в анамнезе / History of eye surgery						
Спортивное питание / Sports nutrition	1 (1%)	3 (3%)	0,3 (0,03–3,2)	0,312	0,35 (0,0001–9,1)	0,526
Прием БАД / Biologically active additives use	6 (6%)	14 (14%)	0,4 (0,1–1,1)	0,059	0,62 (0,1–2,7)	0,526
Физическая нагрузка на рабочем месте / Physical activity in the workplace	17 (17%)	16 (16%)	1,1 (0,5–2,3)	0,849	1,74 (0,6–5,4)	0,339
Наличие нервного напряжения (частых стрессовых ситуаций в течение последнего месяца / Nervous tension and common episods of stress during the last month*	91 (91%)	79 (79%)	2,7 (1,2–6,2)	0,017	1,6 (0,5–4,8)	0,446

* курящие на момент постановки диагноза ЦСХП / smokers at the time of diagnosis of CSC
** учитывался факт приема кортикостероидных препаратов (перорально, внутривенно, интраназально) в течение года, предшествующего диагнозу ЦСХП.

Согласно нескорректированным показателям ОШ лица обеих групп не имели значимых различий по таким факторам как наличие аллергии, артериальной гипертензии, СД, язвенной болезни желудка, аутоиммунных заболеваний, нарушений сна, прием антигипертензивных препаратов, НПВС, ПЛС, БАД, употребление спортивного питания, физическая нагрузка на рабочем месте.

Лиц, имеющих ишемическую болезнь сердца, было статистически значимо больше в группе «случаев» (18% против 3% в контрольной группе). Также в основной группе была статистически значимо выше доля курящих, доля лиц, имевших стрессовые ситуации в течение последнего месяца, и доля лиц с гиперметропией.

В группе пациентов с ЦСХП была выше доля лиц, употребляющих алкогольные напитки 2-4 раза в месяц. Невозможно было проверить влияние более частого потребления алкоголя (2 и более раз в неделю), ввиду отсутствия пациентов с данным признаком в контрольной группе (табл. 1).

Доля лиц, имеющих миопию и офтальмологические хирургические вмешательства в анамнезе, была статистически значимо выше в контрольной группе, чем в группе «случаев» (табл. 1).

В результате проведенной множественной логистической регрессии с корректировкой потенциальных искажающих факторов (конфаундеров) были установлены следующие факторы риска ЦСХП: прием кортикостероидных препаратов в течение последнего года и наличие артериальной гипертензии у пациентов.

Помимо этого, было выявлено, что прием как антигипертензивных препаратов, так и психотропных лекарственных средств (анкетируемыми был отмечен прием следующих психотропных лекарственных препаратов, уменьшающих выраженность или подавляющих тревогу, страх, беспокойство, эмоциональное напряжение: феназепам, диазепам, фабомотизол) являются статистически значимым факторами «профилактики» развития ЦСХП. Наличие миопии также оказалось протективным фактором в отношении развития ЦСХП.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования отчасти сопоставимы с данными зарубежных исследований и проведенного нами ранее метаанализа [16], который, в частности, показал, что артериальная гипертензия, применение стероидных препаратов являются вероятными факторами риска развития ЦСХП. В нашем исследовании аналогичная связь была также продемонстрирована. В отличие от результатов метаанализа, в данном исследовании не подтвердилась роль таких факторов как наличие ИБС, аутоиммунных заболеваний, курение (несмотря на то, что согласно нескорректированным показателям, число пациентов с ИБС и курением было статистически значимо выше в группе «случаев»).

Исследование подтвердило связь между ЦСХП и использованием кортикостероидных препаратов. Механизм, с помощью которого кортикостероиды участвуют в развитии ЦСХП, остается гипотетическим. Стероидные гормоны могут влиять на сосудистую сеть хориоидеи, вызывая повышенную гиперпроницаемость и декомпенсацию хориоидальной циркуляции, мембраны Бруха и пигментного эпителия сетчатки [10]. Также считается, что стероиды вызывают агрегацию и вазоконстрикцию тромбоцитов, подавляя вазодилататоры, такие как оксид азота и простагландины [3,7,10,17]. Это может привести к образованию микротромба и увеличению вязкости крови, что, в свою очередь, может изменить перфузию хориоидеи и проницаемость сосудов.

Неоднозначные результаты были получены ранее в работах, направленных на оценку артериальной гипертензии в качестве фактора риска ЦСХП. В ряде исследований [7,9,11,14,18] связь артериальной гипертензии с развитием центральной серозной хориоретинопатии не подтвердилась. В то же время в отдельных исследованииях (типа «случай-контроль») получены результаты, подтверждающие связь развития заболевания с наличием артериальной гипертензии [3,5,8,19,20], что было подтверждено и в нашем исследовании. В качестве возможного механизма, объясняющего данную связь, можно рассматривать утолщение сосудистой стенки, сужение просвета артерий сетчатки, а иногда и окклюзию хорикапилляров, наблюдающиеся у пациентов с артериальной гипертензией, с последующим нарушением наружного гематоретинального барьера. Эти изменения могут привести к пропотеванию жидкости в субретинальное пространство и развитию ЦСХП. Логично предположить, что лечение артериальной гипертензии будет иметь превентивный эффект в развитии ЦСХП. Данный факт был подтвержден в нашем исследовании, шансы развития ЦСХП при приеме антигипертензивных препаратов снижаются в 10 раз (ОШ 0,1, 95% ДИ 0,02–0,9).

Гиперметропию и миопию мы рассматривали как потенциальные факторы риска развития ЦСХП, однако миопия оказалась защитным фактором в отношении развития заболеваиня. S. Wang и соавторы обнаружили, что большая часть пациентов с ЦСХП демонстрировала временное гиперметропическое состояние из-за отслойки нейроэпителия сетчатки [21]. Исследование, проведенное в Греции, также показало, что гиперметропия может рассматриваться как вероятный фактор риска [5]. В нашем исследовании регрессионный анализ не выявил связи между наличием гиперметропии и развитием ЦСХП.

Что касается выявленной ассоциации миопии со снижением риска заболевания, протективная роль ее была также продемонстрирована в исследованиях I. Chatziralli и G.J. Manayath [5,22]. По мнению G.J. Manayath, данный факт может быть объяснен развитием у пациентов с миопией хориоретинального истончения и атрофии [22].

Исследование L.A. Yannuzzi показало, что у пациентов с поведенческим типом А, для которого характерны: энергичность, взрывной темперамент, агрессивность, нетерпение, отмечен относительно больший риск возникновения ЦСХП по сравнению с контрольной группой (ОШ 2.73, ДИ 1.71-4.37) [23]. I. Chatziralli с соавторами также продемонстрировали, что вероятным фактором риска ЦСХП может быть стресс (ОШ 2,65, ДИ 1,72-4,08) [5]. E. Horniker впервые предположил, что психические нарушения вызывают ангиоспазм сетчатки и вторичные экссудативные изменения в макуле [24]. Вероятно, что взаимодействие гормонов стресса вызывает симпатическую нервную стимуляцию, вазомоторную нестабильность и активирует адренергические рецепторы в сосудистом русле сосудистой оболочки. Мембрана Бруха ослабевает и позволяет серозной жидкости экстравазатировать из хориокапилляра под макулой, вызывая тем самым серозную отслойку пигментного эпителия сетчатки [25]. В нашем исследовании мы оценивали влияние стресса, имевшего место в течение месяца до развития симптомов ЦСХП. Доля лиц, отметивших наличие частых стрессовых ситуаций в течение последнего месяца, была статистически значимо выше в группе пациентов с ЦСХП. Тем не менее при проведении многофакторного анализа с учетом вклада вмешивающихся факторов роль стресса как фактора риска не была подтверждена. Возможно, это связано с необходимостью более развернутой оценки психологического статуса анкетируемых.

Есть предположение, что фармакологические регуляторы симпатических агентов могут быть полезны для лечения и профилактики ЦСХП [26]. Такие психотерапевтические методы могут быть фундаментальными стратегиями лечения ЦСХП, а мероприятия, направленные на предупреждения стресса и депрессии, могут стать важными составляющими профилактических программ. Подтверждением этой гипотезы являются и полученные нами результаты – прием психотропных лекарственных средств фармакологической группы анксиолитиков явился значимым протективным фактором в отношении ЦСХП.

Мы отдаем себе отчет в том, что объем и дизайн проведенного нами исследования, конечно же, не позволяют оценивать роль каких-либо препаратов для профилактики ЦСХП. Для получения ответа на этот вопрос необходимы дополнительные исследования оценки эффектов конкретных лекарственных средств. Предпочтительным для этой цели дизайном исследования будет являться классическое рандомизированное контролируемое испытание, что, впрочем, затруднительно применительно к данному вопросу в связи с не такой высокой частотой ЦСХП в популяции. Выявленный нами «протективный» эффект антигипертензивных и психотропных препаратов можно рассматривать лишь как косвенное подтверждение роли нелеченной артериальной гипертензии и, быть может, стрессовых ситуаций и особенностей реагирования на них в развитии ЦСХП.

Ограничением нашего исследования является то, что «наличие» или «отсутствие» некоторых заболеваний и прием тех или иных препаратов, указанных в опроснике, констатированы лишь на основе ответов пациентов без анализа их медицинских карт. Исследование не является многоцентровым; в нем участвовали только жители крупного промышленного города центральной части России – города Казани, что снижает возможность экстраполяции полученных результатов, к примеру, на сельское население. Тем не менее, данное исследование является первым в России эпидемиологическим исследованием – попыткой комплексной оценки роли различных факторов в развитии ЦСХП, что в перспективе может быть полезным при разработке программ профилактики этого серьезного заболевания, ассоциированного с существенным снижением качества жизни людей и даже с риском инвалидизации.

Заключение

В исследовании «случай-контроль» значимыми факторами риска ЦСХП для населения крупного промышленного города явились артериальная гипертензия и прием кортикостероидных препаратов. Наличие миопии ассоциируется со снижением частоты ЦСХП.

Литература

1. Liew G., Quin G., Gillies M., Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013; 41: 201-214.

2. Yannuzzi L.A. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 2012; 32: 709.

3. Haimovici R., Koh S., Gagnon D.R., Lehrfeld T., Wellik S. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology* 2004; 111: 244-249. *doi:*10.1016/j.ophtha.2003.09.024

4. Bousquet E., Dhundass M., Lehmann M., Rothschild P.-R., Bayon V., Leger D., Bergin C., Dirani A., Beydoun T., Behar-Cohen F., Shift work: a risk factor for central serous chorioretinopathy. *American Journal of Ophthalmology* 2016. *doi:* 10.1016/j.ajo.2016.02.012.

5. Chatziralli I., Kabanarou S.A., Parikakis E., Chatzirallis A., Xirou T., Mitropoulos P. Risk factors for central serous chorioretinopathy: multivariate approach in a case-control study.*Current Eye Research* 2017; 42 (7): 1069-1073. *doi:* 10.1080/02713683.2016.1276196

6. Mansour A.M., Koaik M., Lima L.H., Casella A.M.B., Uwaydat S.H., Shahin M., et. al. Physiologic and Psychologic Risk Factors in Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmol Retina* 2017; 1(6): 497-507. *doi:* 10.1016/j.oret.2017.02.009

7. Ersoz M.G., Arf S., Hocaoglu M., et al. Patient Characteristics and Risk Factors for Central Serous Chorioretinopathy: An Analysis of 811 Patients. *Br J Ophthalmol.* 2018; 0: 1-5. *doi:*10.1136/bjophthalmol-2018-312431

8. Tittl M.K., Spaide R.F., Wong D., Pilotto E., Yannuzzi L.A.,et al. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128: 63-68. *doi:*10.1016/S0002-9394(99)00075-6

9. Tsai D.C., Chen S.J., Huang C.C. Risk of central serous chorioretinopathy in adults prescribed oral corticosteroids: a population-based study in Taiwan. *Retina* 2014; 34: 1867-1874. *doi:* 10.1097/IAE.0000000000000159

10. Karadimas P., Bouzas E.A. Glucocorticoid use represents a risk factor for central serous chorioretinopathy: a prospective, case–control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004; 242: 800-802. *doi:* 10.1007/s00417-004-0885-z

11. Chen S.N., Lian I., Chen Y.C., Ho J.D. Increased incidence of peptic ulcer disease in central serous chorioretinopathy patients: a population-based retrospective cohort study. *Retina* 2015; 35: 231-237. *doi:* 10.1097/IAE.0000000000000278

12. Chang Y.-S., Weng S.-F., Chang C., Wang J.-J., Wang J.-Y., Jan R.-L. Associations between topical ophthalmic corticosteroids and central serous chorioretinopathy: a Taiwanese population-based study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56: 4083-4089. *doi:* 10.1167/iovs.14-16360

13. Lahousen T., Painold A., Luxenberger W., Schienle A., Kapfhammer H.P., Ille R. Psychological factors associated with acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Nord J Psychiatry* 2016; 70(1): 24-30. *doi:* 10.3109/08039488.2015.1041156

14. Tsai D.C., Chen S.J., Huang C.C. Epidemiology of idiopathic central serous chorioretinopathy in Taiwan, 2001–2006: a population-based study. *PLoS One* 2013. *doi:*10.1371/journal.pone.0066858

15. Аглиуллин Д.Р., Хасанова Г.Р., Абдулаева Э.А. Факторы риска развития центральной серозной хориоретинопатии (обзор эпидемиологических исследований). *Офтальмология*2019; 16 (4): 427-432. *doi:* 1816-5095-2019-4-427-432

16. Хасанова Г.Р., Хакимов Н.М., Аглиуллин Д.Р., Абдулаева Э.А. Факторы риска развития центральной серозной хориоретинопатии. Систематический обзор и метаанализ.*Медицина* 2020; 8(1): 102-124. *doi:* 10.29234/2308-9113-2020-8-1-102-124

17. Carvalho-Recchia C.A., Yannuzzi L.A., Negra S., et al. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2002; 109: 1834-1837.

18. Mansuetta C.C., Mason J.O., Swanner J., Feist R.M., White Jr. M.F., Thomley M.L., McGwin Jr G., Emond T.L. An association between central serous chorioretinopathy and gastroesophageal reflux disease. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137: 1096-1100. *doi:*10.1016/j.ajo.2004.01.054

19. Zhou H., Cai N., Liu M.Z., Cai B. Systematic factors associated with central serous chorioretinopathy. *J Tradit Chin Ophthalmol.* 2001; 11: 155.

20. Eom Y.S., Oh J., Kim S.W., Huh K. Systemic factors associated with central serous chorioretinopathy in Koreans. *Korean J Ophthalmol.* 2012; 26: 260-264.

21. Wang S., Wen F., Dai Z. The state of diopter and visual acuity in central serous chorioretinopathy. *Yan Ke Xue Bao* 2002; 18: 214-216.

22. Manayath G.J., Arora S., Parikh H., Shah P.K., Tiwari S., Narendran V. Is myopia a protective factor against central serous chorioretinopathy? *Int J Ophtalmol.* 2016; 9 (2): 266-270. *doi:* 10.18240/ijo.2016.02.16.

23. Yannuzzi L.A. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 2012; 32: 709.

24. Horniker E. Su di una forma di retinite centrale di origine vasoneurotica. *Ann. Ottalmol*. 1927; 55: 830-840.

25. Juruena M.F., Werne Baes C.V., Menezes I.C., Graeff F.G. Early life stress in depressive patients: role of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors and of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 1369-1378.

26. Leichsenring F., Leibing E. The effectiveness of psychodynamic therapy and cognitive behavior therapy in the treatment of personality disorders: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*2003; 160: 1223-1232.

Risk Factors for Central Serous Chorioretinopathy: A Case-Control Study

Khasanova G. R.[1]
MD, PhD, Professor, Head, Chair for Epidemiology and Evidence Based Medicine

Agliullin D. R.[1]
Postgraduate Student, Chair for Epidemiology and Evidence Based Medicine

Abdulaeva E. A.[2]
PhD, Associate Professor, Head, Chair for Ophthalmology

Kagirova L. R.[3]
Epidemiologist

1 – Kazan State Medical University, Kazan, Russia
2 – Kazan State Medical Academy - Branch Campus of the FSBEIFPE RMACPE MOH Russia, Kazan, Russia
3 – Central City Clinical Hospital № 18 of Kazan, Kazan, Russia

Corresponding Author: *Agliullin Damir;* ***e-mail:*** *dr.agliullin@gmail.com*
Conflict of interest. *None declared.*
Funding: *The study had no sponsorship.*

Abstract

Aim of the study: Assessment of the influence of potential risk factors on the development of central serous chorioretinopathy in a large industrial city. **Materials and Methods:** Case-control study of persons aged 18 years and older. The study group included 100 patients with central serous chorioretinopathy, confirmed by optical coherence tomography, and controls – 100 patients without central serous chorioretinopathy. The groups are comparable in gender and age. Interviewing of patients was carried out according to the developed questionnaire, including 33 questions. One-way and multivariate analysis of the results using logistic regression was carried out. Statistical data processing was carried out using Microsoft Office Excel 2010, Jamovi programs, R - Studio statistical package, OpenEpi online calculators (http://www.openepi.com). **Results:** The following risk factors for CSC were identified: taking corticosteroid drugs in the last year – OR 13.5; 95% CI 3.4-53.2 and the presence of arterial hypertension – OR 8.3; 95% CI 1.3-54.1. Intake of antihypertensive drugs and psychotropic drugs from the group of anxiolytics were statistically significant factors in the "prevention" of the development of CSC (OR 0.1; 95% CI 0.02-0.9 and OR 0.01; 95% CI 0.0003− 0.5), respectively. The presence of myopia also proved to be a protective factor for CSC –OR 0.3; 95% CI 0.14-0.8. **Conclusion:** In a case-control study, significant risk factors for CSC for the population of a large industrial city were arterial hypertension and the use of corticosteroid drugs. The presence of myopia is associated with a lower incidence of CSC.

Keywords: central serous chorioretinopathy, epidemiology, risk factors, case control, arterial hypertension, corticosteroids

References

1. Liew G., Quin G., Gillies M., Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013; 41: 201-214.

2. Yannuzzi L.A. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 2012; 32: 709.

3. Haimovici R., Koh S., Gagnon D.R., Lehrfeld T., Wellik S. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a case-control study. *Ophthalmology* 2004; 111: 244-249. *doi:*10.1016/j.ophtha.2003.09.024

4. Bousquet E., Dhundass M., Lehmann M., Rothschild P.-R., Bayon V., Leger D., Bergin C., Dirani A., Beydoun T., Behar-Cohen F., Shift work: a risk factor for central serous chorioretinopathy. *American Journal of Ophthalmology* 2016. *doi:* 10.1016/j.ajo.2016.02.012.

5. Chatziralli I., Kabanarou S.A., Parikakis E., Chatzirallis A., Xirou T., Mitropoulos P. Risk factors for central serous chorioretinopathy: multivariate approach in a case-control study.*Current Eye Research* 2017; 42 (7): 1069-1073. *doi:* 10.1080/02713683.2016.1276196

6. Mansour A.M., Koaik M., Lima L.H., Casella A.M.B., Uwaydat S.H., Shahin M., et. al. Physiologic and Psychologic Risk Factors in Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmol Retina* 2017; 1(6): 497-507. *doi:* 10.1016/j.oret.2017.02.009

7. Ersoz M.G., Arf S., Hocaoglu M., et al. Patient Characteristics and Risk Factors for Central Serous Chorioretinopathy: An Analysis of 811 Patients. *Br J Ophthalmol.* 2018; 0: 1-5. *doi:*10.1136/bjophthalmol-2018-312431

8. Tittl M.K., Spaide R.F., Wong D., Pilotto E., Yannuzzi L.A.,et al. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128: 63-68. *doi:*10.1016/S0002-9394(99)00075-6

9. Tsai D.C., Chen S.J., Huang C.C. Risk of central serous chorioretinopathy in adults prescribed oral corticosteroids: a population-based study in Taiwan. *Retina* 2014; 34: 1867-1874. *doi:* 10.1097/IAE.0000000000000159

10. Karadimas P., Bouzas E.A. Glucocorticoid use represents a risk factor for central serous chorioretinopathy: a prospective, case–control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004; 242: 800-802. *doi:* 10.1007/s00417-004-0885-z

11. Chen S.N., Lian I., Chen Y.C., Ho J.D. Increased incidence of peptic ulcer disease in central serous chorioretinopathy patients: a population-based retrospective cohort study. *Retina* 2015; 35: 231-237. *doi:* 10.1097/IAE.0000000000000278

12. Chang Y.-S., Weng S.-F., Chang C., Wang J.-J., Wang J.-Y., Jan R.-L. Associations between topical ophthalmic corticosteroids and central serous chorioretinopathy: a Taiwanese population-based study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56: 4083-4089. *doi:* 10.1167/iovs.14-16360

13. Lahousen T., Painold A., Luxenberger W., Schienle A., Kapfhammer H.P., Ille R. Psychological factors associated with acute and chronic central serous chorioretinopathy. *Nord J Psychiatry* 2016; 70(1): 24-30. *doi:* 10.3109/08039488.2015.1041156

14. Tsai D.C., Chen S.J., Huang C.C. Epidemiology of idiopathic central serous chorioretinopathy in Taiwan, 2001–2006: a population-based study. *PLoS One* 2013. *doi:*10.1371/journal.pone.0066858

15. Agliullin D.R., Khasanova G.R., Abdulaeva E.A. Faktory riska razvitiya central'noj seroznoj horioretinopatii (obzor epidemiologicheskih issledovanij). [Risk Factors for Central Serous Chorioretinopathy (Review of Epidemiological Studies)]. *Oftal'mologiya [Ophthalmology in Russia]* 2019;16(4):427-432. (In Russ.) *doi:* 10.18008/1816-5095-2019-4-427-432.

16. Khasanova, G.R., Hakimov N.M., Agliullin, D.R., Abdulaeva, E.A. Faktory riska razvitiya central'noj seroznoj horioretinopatii. Sistematicheskij obzor i metaanaliz. [Risk Factors for Central Serous Chorioretinopathy. Systematic Review and Meta-Analysis]. *Medicina* 2020; 8: 102-124. (In Russ.) *doi:* 10.29234/2308-9113-2020-8-1-102-124

17. Carvalho-Recchia C.A., Yannuzzi L.A., Negra S., et al. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2002; 109: 1834-1837.

18. Mansuetta C.C., Mason J.O., Swanner J., Feist R.M., White Jr. M.F., Thomley M.L., McGwin Jr G., Emond T.L. An association between central serous chorioretinopathy and gastroesophageal reflux disease. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137: 1096-1100. *doi:*10.1016/j.ajo.2004.01.054

19. Zhou H., Cai N., Liu M.Z., Cai B. Systematic factors associated with central serous chorioretinopathy. *J Tradit Chin Ophthalmol.* 2001; 11: 155.

20. Eom Y.S., Oh J., Kim S.W., Huh K. Systemic factors associated with central serous chorioretinopathy in Koreans. *Korean J Ophthalmol.* 2012; 26: 260-264.

21. Wang S., Wen F., Dai Z. The state of diopter and visual acuity in central serous chorioretinopathy. *Yan Ke Xue Bao* 2002; 18: 214-216.

22. Manayath G.J., Arora S., Parikh H., Shah P.K., Tiwari S., Narendran V. Is myopia a protective factor against central serous chorioretinopathy? *Int J Ophtalmol.* 2016; 9 (2): 266-270. *doi:* 10.18240/ijo.2016.02.16.

23. Yannuzzi L.A. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 2012; 32: 709.

24. Horniker E. Su di una forma di retinite centrale di origine vasoneurotica. *Ann. Ottalmol*. 1927; 55: 830-840.

25. Juruena M.F., Werne Baes C.V., Menezes I.C., Graeff F.G. Early life stress in depressive patients: role of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors and of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 1369-1378.

26. Leichsenring F., Leibing E. The effectiveness of psychodynamic therapy and cognitive behavior therapy in the treatment of personality disorders: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*2003; 160: 1223-1232.

Основные результаты деятельности по улучшению состояния среды обитания и защите населения Тверской области от коревой инфекции

Синода В. А.
д.м.н., доцент, заведующий, кафедра гигиены и экологии

Жмакин И. А.
к.м.н., доцент, заведующий, кафедра мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф

Кудрич Л. А.
д.м.н., профессор, кафедра мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф

Васильев П. В.
к.м.н., доцент, кафедра гигиены и экологии

Баканов К. Б.
к.м.н., доцент, кафедра мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф

Кузнецова А. М.
старший преподаватель, кафедра мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Автор для корреспонденции: *Жмакин Игорь Алексеевич;* ***e-mail:*** *4822konstom@mail.ru*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Аннотация

Актуальность. Озабоченность российского и мирового сообщества вызывает рост заболеваемости населения корью. Это характерно для высокоразвитых и развивающихся государств и оказывает влияние на эпидемическую ситуацию в России. **Цель исследования:** изучить основные результаты деятельности, проводимой Управлением Роспотребнадзора по Тверской области по улучшению состояния среды обитания и защите населения Тверской области от коревой инфекции. **Материал и методы.** Проведен анализ результатов выполнения мероприятий по снижению воздействия факторов риска здоровью населения Тверской области по кори в 2017-2019 годах. Анализировались показатели: заболеваемость корью на 100 тыс. населения; охват профилактическими прививками для предупреждения распространения кори среди подлежащих контролю лиц (%); результаты серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета против кори в индикаторных группах населения методом реакции пассивной гемагглютинации с защитным титром 1:10 и более (абс. ч., %); сравнительная оценка изменения показателей количества серонегативных к кори лиц в индикаторных группах населения (%). **Результаты и обсуждение.** В Тверской области осуществляется комплекс мероприятий, направленных на предупреждение заболеваемости корью. Для этого ежегодно проводится иммунизация населения против кори. В 2017 году было привито 38881, в 2018 году – 35476 и в 2019 году – 42347 человек. Это привело к тому, что в 2017 году в Тверской области случаев заболевания корью не было. В 2018 году заболеваемость корью составила 0,23 на 100 тыс. населения (3 случая) и в 2019 году – 0,86 на 100 тыс. населения (11 случаев). Все случаи кори завозные, из зарубежных государств и различных регионов России. Ситуация по заболеваемости корью в Тверской области значительно лучше, чем по Российской Федерации и ЦФО

России. Этому способствует стабильно высокий охват прививками взрослого и детского населения. Охват вакцинацией детей в возрасте двух лет в 2019 году составил 98,2%, в возрасте 6 лет – 94,4% и взрослых 18-35 лет – 99,7%. Если в ходе серомониторинга выявлялось увеличение удельного веса серонегативных лиц, то в плановом порядке проводилась их вакцинация. **Заключение.** Проведение на регулярной основе Управлением Роспотребнадзора по Тверской области комплекса действенных мероприятий, направленных на борьбу с корью, способствует предупреждению заболеваемости коревой инфекцией населения Тверской области.

Ключевые слова: среда обитания, корь, заболеваемость, вакцинация, коллективный иммунитет, серологический мониторинг

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-94-107

Для цитирования: Синода В. А., Жмакин И. А., Кудрич Л. А., Васильев П. В., Баканов К. Б., Кузнецова А. М. Основные результаты деятельности по улучшению состояния среды обитания и защите населения Тверской области от коревой инфекции. *Медицина* 2020; 8(2): 94-107.

Актуальность исследования

В течение последних десятилетий большую озабоченность российского и мирового сообщества вызывает рост заболеваемости населения инфекционными болезнями, в том числе корью. Корь – это чрезвычайно заразное (контагиозность более 90%) вирусное заболевание. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) корь является одной из основных причин смерти среди детей раннего возраста, даже несмотря на наличие безопасной и действенной вакцины. Наиболее серьезные осложнения включают слепоту, энцефалит, сильную диарею и сопутствующее обезвоживание, а также тяжелые респираторные инфекции, например пневмонию [6,11,12,15]. После многочисленных вспышек кори во всем мире ВОЗ представила в Женеве первые данные за 2019 год. По состоянию на середину ноября 2019 года во всем мире было зарегистрировано более 663 000 случаев заболевания корью. В совокупности это в три раза больше, чем в это же время в 2018 году. В 2018 году показатели заболеваемости корью были выше всего в Демократической Республике Конго, Либерии, Мадагаскаре, Сомали и на Украине. На долю этих пяти стран в 2018 году пришлась почти половина всех случаев кори в мире [1]. Высокая заболеваемость корью также зарегистрирована на Филиппинах, в Эфиопии, Судане, Таиланде и Бирме. Фактически число заболевших людей намного выше, информирует ВОЗ: о факте заболевания сообщается только в каждом десятом случае. По данным ВОЗ, общее число заболевших в 2018 году составляет более чем два миллиона человек. По оценкам экспертов ВОЗ, в 2017 году в мире от кори погибло 110 000 человек. Согласно новым оценкам ВОЗ и Центров США по контролю и профилактике заболеваний, в 2018 году от кори уже умерло свыше 140 000 человек. Эксперты ВОЗ отметили высокие показатели инфицирования среди невакцинированных людей в странах с хорошими показателями вакцинации, таких как США, Израиль, Япония, Бразилия, Таиланд и Тунис [17,19,20,22,24,26].

По информации Европейского регионального бюро ВОЗ за 2018 год корью заразились 82 596 человек в 47 из 53 стран региона. В 72 случаях заболевание закончилось летально.

Крайне неблагополучная ситуация по кори на Украине, в Грузии, Албании, Черногории, Греции, Румынии, Франции и ряде других стран. Так, в 2018 году на Украине показатель заболеваемости корью составил 1209,25, Сербии – 579,3, Грузии – 563,8, Албании – 499,6, Израиле – 345,3 случая на 1 млн. населения. Крупные вспышки кори в 2018 году регистрировались также в Великобритании, Германии, Бельгии, Болгарии, Швейцарии, Словакии, Польше и Казахстане. Рост заболеваемости корью в Европе по данным ВОЗ является следствием неравномерных охватов вакцинацией населения [9,23,25].

Рост заболеваемости населения корью в различных государствах мира оказывает влияние на результаты деятельности по борьбе с инфекционной заболеваемостью в Российской Федерации (РФ). В 2018 году эпидемиологическая ситуация по кори в России ухудшилась. Заболеваемость корью в 2018 году регистрировалась в 67 субъектах страны, в 2017 году – в 31 субъекте. Большинство случаев заболевания в 2018 год связано с завозом инфекции из-за рубежа. Вирус мигрирует в РФ из Таджикистана, Турции, Италии и Украины. В 2018 году зафиксирован 101 случай завоза кори из 21 страны в 22 субъекта РФ. В 2019 году вспышки инфекции зафиксированы в Москве, Дагестане, Владимирской области, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Новосибирске. Установлено, что около 88% заболевших людей не имели прививки от заболевания, 11% были привиты 1 раз [18]. Вместе с тем, в РФ эпидемиологическая ситуация по кори более благополучная чем в других государствах. Показатель заболеваемости корью в РФ в 2018 году в десятки раз ниже, чем в других странах Европы и составил 17,3 случая на 1 млн. населения. Распространению кори на территории РФ препятствует достаточный уровень популяционного иммунитета у населения к вирусу, поддерживаемый в результате системной работы по иммунизации против кори граждан в рамках национального календаря профилактических прививок, а также широкие противоэпидемические и профилактические мероприятия, проводимые при регистрации первых случаев заболевания. Однако, повсеместный рост заболеваемости корью требуют разработки новых технологий контроля этой инфекции. При этом деятельность по элиминации коревой инфекции должна основываться на жестком контроле своевременности и полноты охвата прививками детей в декретированных возрастах (не менее 95%). Также важно поддерживать высокий иммунный статус населения в целом, что может быть обеспечено проведением плановой ревакцинации против кори каждые 10 лет [8,9,10,14].

Цель исследования

Цель исследования – изучить основные результаты деятельности, проводимой Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Тверской области, по улучшению состояния среды обитания и защите населения Тверской области от коревой инфекции.

Материал и методы исследования

Проведен анализ результатов ведения социально-гигиенического мониторинга состояния среды обитания, данных выполнения мероприятий по снижению воздействия факторов риска здоровью населения Тверской области по коревой инфекции, проводимых Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Тверской области (Управление Роспотребнадзора по Тверской области). Изучены и обобщены данные Государственных докладов о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Тверской области Управления Роспотребнадзора по Тверской области в 2017, 2018 и 2019 годах [3,4,5]. Эффективность профилактических мероприятий оценивалась в сравнении данных по Тверской области, РФ и Центральному федеральному округу РФ (ЦФО РФ). Анализировались индикаторные показатели: заболеваемость корью на 100 тыс. населения; охват профилактическими прививками (планово и по эпидемическим показаниям) для предупреждения распространения кори среди подлежащих контролю лиц, в соответствии с национальным календарем прививок (%) [16]; результаты серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета против кори в индикаторных группах населения методом реакции пассивной гемагглютинации с защитным титром 1:10 и более (абс. ч., %); сравнительная оценка изменения показателей количества серонегативных к кори лиц в индикаторных группах населения (%) [7].

Результаты и обсуждение

В Тверской области определяющая роль в организации государственного санитарно-эпидемиологического надзора и обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения отводится Управлению Роспотребнадзора по Тверской области. В 2019 году этим управлением проводился комплекс мероприятий, направленных на стабилизацию санитарно-эпидемиологической обстановки в области и улучшение ее по ряду показателей, в том числе снижению заболеваемости корью. Эти мероприятия осуществлялись в соответствии с основными направлениями деятельности службы, Планом основных организационных мероприятий Управления Роспотребнадзора по Тверской области на 2019 год и предусматривали реализацию указов Президента РФ, основополагающих документов Правительства РФ. В рамках Государственной программы Тверской областной «Здравоохранение Тверской области на 2015-2020 годы» проводилась работа по подпрограмме «Профилактика заболеваний и формирование здорового образа жизни», регламентирующей порядок выполнения и финансирования мероприятий по профилактике инфекционных заболеваний, включая иммунопрофилактику [2]. В целом по Тверской области в 2019 году достигнуто снижение инфекционной заболеваемости по 19 нозологическим формам. Не регистрировалась заболеваемость по 33 нозоформам, в том числе полиомиелитом, дифтерией, краснухой, эпидпаротитом. Корь представлена единичными завозными случаями, которые не получили распространения, вследствие проводимой на должном уровне иммунизации населения [5].

Учитывая социальную значимость борьбы с инфекционными болезнями управляемыми средствами специфической профилактики, одним из основных направлений деятельности Минздрава Тверской области и Управления Роспотребнадзора по Тверской области было плановое проведение и контроль эффективности иммунизации жителей региона. Всего в 2019 году планово и по эпидемическим показаниям в Тверской области было привито против кори 42347 человек (2018 год – 35476, 2017 год – 38881, 2016 год – 29058 и в 2015 году – 30311 человек). Уделялось внимание плановой иммунизации контингентов риска, в том числе медицинским работникам, лицам, прибывшим из других регионов России, иностранным гражданам и лицам без гражданства, у которых нет сведений о прививках. В Тверской области в 2019 году прошли медицинское освидетельствование 21,6 тыс. иностранных граждан, что практически соответствует уровню прошлого года (2018 год – 21,2 тыс. чел., 2017 год – 24,0 тыс. чел., 2016 год – 11,8 тыс. чел., 2015 год – 31,1 тыс. чел.). Среди них выявлено 112 человек с инфекционными заболеваниями, являющимися основанием для принятия решения о нежелательности пребывания в Российской Федерации (ВИЧ-инфекция, туберкулез и др.), больных корью среди них выявлено не было [5].

Целенаправленная, плановая и комплексна работа по борьбе с инфекционными болезнями управляемыми средствами специфической профилактики привела к тому, что в 2017 году в Тверской области случаев заболевания корью зарегистрировано не было. Как представлено в таблице 1, заболеваемость корью в Тверской области за пять лет (2015-2019 годы) также оставалась низкой в сравнении со значениями аналогичного показателя по РФ и ЦФО РФ в 2015-2019 годах (на 100 тыс. населения). Однако необходимо отметить, что в 2018 году в Тверской области были зарегистрированы 3 завозные случая кори. В связи с этим показатель заболеваемости корью составил 0,23 на 100 тыс. населения, все случаи среди детей из цыганских семей. Трудности с реализацией планов вакцинации в цыганских семьях связаны с их склонностью к частой смене региона проживания, как в РФ, так и за рубежом [4,21]. В 2019 году в Тверской области зарегистрировано 11 случаев кори, показатель на 100 тыс. населения составил 0,86, в том числе среди детей – 7 случаев, показатель среди детского населения – 2,95 (для сравнения в 2018 году было зарегистрировано 3 случая кори, показатель составил 0,23, все среди детей). Все случаи кори в 2019 году – завозные из Украины, Таджикистана, а также из Московской и Липецкой областей. Динамика изменения рассматриваемого показателя за последние три года (2017-2019 годы) в Тверской области отражает ситуацию с регистрацией случаев кори в РФ и ЦФО РФ (табл. 1). В 2019 году в РФ всего зарегистрировано 4478 случаев кори (показатель – 3,05 на 100 тыс. населения), в то время как в 2018 году – 2538 случаев кори (показатель – 1,73 на 100 тыс. населения) и в 2017 году – 725 случаев кори (показатель – 0,5 на 100 тыс. населения). За 2017-2019 годы произошло увеличение значений показателя заболеваемости корью и по ЦФО РФ: 2017 году он составил 493 случая или 1,26 на 100 тыс. населения, в 2018 году – 1515 случаев или 3,87 на 100 тыс. населения и в 2019 году – 2410 случаев или 3,87 на 100 тыс. населения (табл. 1) [3,4,5]. Это еще раз подчеркивает важность проведения системной работы по профилактике кори во всех регионах РФ.

Таблица 1. Показатели заболеваемости корью в Тверской области, Центральном федеральном округе Российской Федерации (ЦФО РФ) и в Российской Федерации за 2015-2019 гг. (на 100 тыс. населения)

Объекты административно-территориального деления Российской Федерации	**Заболеваемость корью в 2015-2019гг. (на 100 тыс. населения)**				
	2015	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**
Тверская область	0,23	0,08	0,00	0,23	0,86
ЦФО РФ	0,82	0,06	1,26	3,87	6,14
Россия	0,58	0,11	0,50	1,73	3,05

Профилактика кори в Тверской области проводилась согласно региональному «Плану мероприятий по профилактике кори и краснухи в период верификации их элиминации в Тверской области на 2016-2020 годы», утвержденному Правительством Тверской области в марте 2016 года. Данный план был разработан в порядке реализации «Программы «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации» (2016-2020 годы)», утвержденной Роспотребнадзором 28.12.2015 года и Минздравом России 31.12.2015 года [13]. Первый этап выполнения программы – 2016-2018 годы предусматривал достижение и поддержание устойчивой спорадической заболеваемости корью во всех регионах РФ. Результаты реализации в Тверской области первого этапа программы позволяют констатировать, что на территориях области в целом поддерживается стабильно высокий (не ниже 95%) охват прививками взрослого и детского населения в декретированных возрастных группах. Так, охват вакцинацией детей в возрасте двух лет на 31.12.2019 года составил 98,2%. При этом рекомендуемый показатель вакцинации детей данного возраста на всех территориях региона достигнут в 2019 году своевременно (в течение 24 месяцев) – 98,7% (2018 год – 98,16%, 2017 год – 97,9%, 2016 год – 97,9%, 2015 год – 97,1%). Только на территории Спировского района в 2019 году не достигли рекомендуемого показателя (95%) охвата вакцинацией детей данного возраста, что не повлияло на общее значение рассматриваемого показателя по Тверской области. Охват прививками против кори у детей в возрасте 6 лет в 2019 году составил 94,4% (2018 год – 98,75%, 2017 год – 98,17%, 2016 год – 98,9%, 2015 год – 95,1%). Надо также отметить, что охват прививками против кори взрослого населения в возрастной группе 18-35 лет на 31.12.2019 года составил 99,7% (2018 год – 99,29%, 2017 год – 98,66%, 2016 год – 98,6%, 2015 год – 97,6%). В соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 06.03.2019 №2 «О проведении подчищающей иммунизации против кори на территории Российской Федерации» в Тверской области в 2019 году было привито 11,7 тыс. человек, в том числе более 7,4 тыс. мигрантов. Таким образом, в Тверской области в 2019 году были достигнуты рекомендуемые показатели охвата прививками против кори (вакцинация и ревакцинация) детей и взрослых, а именно показатели достаточные для предупреждения распространения кори среди населения и обеспечения популяционного иммунитета к данной инфекции [3,4,5,16].

Для оценки истинного уровня защищенности от кори населения Тверской области в 2019г. был проведен серомониторинг в индикаторных группах граждан методом реакции пассивной гемагглютинации с защитным титром 1:10 и более (табл. 2).

Таблица 2. Результаты серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета у населения Тверской области против кори в индикаторных группах в 2019г. (абс.ч., %)

Индикаторные группы	Серологический мониторинг				Количество обследованных, абс.ч.
	серопозитивных		серонегативных		
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Дети 3-4 года	92	92,0	8	8,0	100
Школьники 9-10 лет	91	91,0	8	9,0	100
Подростки 16-17 лет	84	84,0	16	16,0	100
Взрослые 20-29 лет	56	56,0	44	44,0	100
Взрослые 30-39 лет	66	66,0	34	34,0	100
Всего	389	77,8	111	22,2	500

Как представлено в табл. 2, всего в 2019 году было обследовано на иммунитет к кори 500 человек, проживающих в Тверской области. В том числе в возрастной группе 3-4 года – 100 детей (по 50 человек в Сандовском и Старицком районах), в группе 9-10 лет – 100 детей (Бологовский район), в группе 16-17 лет – 100 подростков (Конаковский район), в группе взрослых 20-29 лет – 100 чел. (по 50 чел. в Бежецком районе и Осташковском городском округе), в группе 30-39 лет – 100 чел. (по 50 человек в Бельском и Торопецком районах). Всего выявлено серопозитивных 389 чел. (77,8%), серонегативных – 111 чел. (22,2%).

Нами проведена сравнительная оценка изменения показателей количества серонегативных к кори лиц в индикаторных группах жителей Тверской области за 2018 и 2019 годы (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительные данные по количеству серонегативных к кори лиц в индикаторных группах жителей Тверской области за 2018 и 2019 годы, %

Индикаторные группы	Количество серонегативных к кори лиц, %	
	2018г.	2019г.
Дети 3-4 года	5,0	8,0
Школьники 9-10 лет	25,0	9,0
Подростки 16-17 лет	37,0	16,0
Взрослые 20-29 лет	48,0	44,0
Взрослые старше 30 лет	21,0	34,0

В соответствии с представленными в табл. 3 данными в 2019 году по сравнению с 2018 годом отмечена разная динамика изменения количества серонегативных к кори лиц в определенных индикаторных группах жителей Тверской области. По сравнению с 2018 годом отмечено снижение доли незащищенных от кори в группе детей 9-10 лет (на 16,0%), подростков 16-17 лет (на 21,0%), взрослых 20-29 лет (на 4,0%) и рост в следующих возрастных группах: 3-4 года (на 3,0%), старше 30 лет (на 13,0%). Следует отметить, что критериями эпидемического благополучия при кори считается выявление в каждой индикаторной группе не более 7% серонегативных лиц [4,5,7]. Данный показатель превышен во всех возрастных группах. По результатам исследования проводился анализ причин роста удельного веса серонегативных к кори лиц в конкретных индикаторных группах населения на всех обследованных территориях. С учетом разработанных по результатам анализа рекомендаций была проведена дополнительная вакцинация серонегативных к кори жителей Тверской области.

Заключение

Таким образом, реализация действующих в Тверской области законов, постановлений и региональных программ позволила обеспечить достижение основных индикативных показателей, предусмотренных планом основных организационных мероприятий Управления Роспотребнадзора по Тверской области, в том числе и поддержание заболеваемости корью на требуемом уровне. Так, заболеваемость корью в Тверской области в 2017 году не превысила нулевого значения. В последующие два года (2018 и 2019) регистрация заболевания корью в Тверской области была связана только с завозными случаями. В 2018 году значение данного показателя составило 0,23 на 100 тыс. населения за счет трех завозных случаев кори среди детей из цыганских семей и в 2019 году – 0,86 на 100 тыс. населения за счет 11 завозных случаев кори из других регионов России и из-за рубежа. Результаты реализации в Тверской области первого этапа программы «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации» (2016-2020 годы) позволяют констатировать, что на территориях области в целом поддерживается стабильно высокий (не ниже 95%) охват прививками взрослого и детского населения в декретированных возрастных группах. Достижению значительных успехов в снижении заболеваемости корью в Тверской области способствовало: поддержание на высоком уровне показателей иммунизации населения в рамках реализации национального календаря профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям; создание надлежащих условий транспортирования и хранения медицинских иммунобиологических препаратов; реализация Национального и Тверского областного планов поддержания статуса территории с элиминацией кори; активная работа по повышению грамотности населения в вопросах иммунопрофилактики, формированию у него позитивного отношения к иммунизации; участие в проведении Европейской недели иммунизации.

Литература

1. В результате всплеска заболеваемости корью в мире умерло 140 000 человек. Всемирная организация здравоохранения. 2020. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:*https://www.who.int/ru/news-room/detail/05-12-2019-more-than-140-000-die-from-measles-as-cases-surge-worldwide (дата обращения: 07.08.2020).

2. Государственная программа Тверской области "Здравоохранение Тверской области" на 2015-2020 годы. Приложение к постановлению Правительства Тверской области от 14.10.2014 №511-пп. Министерство здравоохранения Тверской области. 2015. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* https://xn--80aeelexi0a.xn--80aaccp4ajwpkgbl4lpb.xn--p1ai/np-baza/ (дата обращения: 07.08.2020).

3. Государственный доклад "О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Тверской области в 2017 году". Управление Роспотребнадзора по Тверской области. 2018. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:*http://69.rospotrebnadzor.ru/documents/regional/page8/ (дата обращения: 07.08.2020).

4. Государственный доклад "О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Тверской области в 2018 году". Управление Роспотребнадзора по Тверской области. 2019. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:*http://69.rospotrebnadzor.ru/documents/regional/page4/ (дата обращения: 07.08.2020).

5. Государственный доклад "О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Тверской области в 2019 году". Управление Роспотребнадзора по Тверской области. 2020. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:*http://69.rospotrebnadzor.ru/s/69/files/documents/regional/gos_doklady/148222.pdf (дата обращения: 07.08.2020).

6. Корь. Всемирная организация здравоохранения. 2020. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* http://www.whogis.com/topics/measles/ru/ (дата обращения: 07.08.2020).

7. МУ 3.1.2943-11. Методические указания "Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)". Утверждены 15.07.2011 г. и введены в действие Главным государственным санитарным врачом РФ. 2011. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* http://docs.cntd.ru/document/1200088401 (дата обращения: 07.08.2020).

8. Ноздрачева А.В., Семененко Т.А., Асатрян М.Н. и др. Иммунологическая восприимчивость населения мегаполиса к кори на этапе ее элиминации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2019; 18(2): 18-26.

9. О ситуации с заболеваемостью корью в России и зарубежных странах.Роспотребнадзор. 2019. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:*https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=11283 (дата обращения: 07.08.2020).

10. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Обабков В.Н. и др. Многофакторное имитационное моделирование в прогнозе заболеваемости корью на ближайшую и отдаленную перспективу. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2018; 23(5): 225-233.

11. Поздняков А.А., Чернявская О.П. Проявления эпидемического процесса кори и краснухи на современном этапе*. Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2018; 17(5): 45-53.

12. Понежева Ж.Б., Аракелян А.К., Козлова М.С., Вдовина Е.Т. Корь у взрослых.*Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы* 2018; 2: 50-55.

13. Программа "Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации (2016-2020гг.)". Утверждена Роспотребнадзором 28.12.2015 г. и Минздравом России 31.12.2015 г. 2016. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:*http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_254035/ (дата обращения: 07.08.2020).

14. Русаков В.Н., Монастырский М.В., Левшунов А.М. Влияние иммунизации против кори на многолетнюю динамику заболеваемости корью на территории Западного административного округа города Москвы. *Инфекция и иммунитет* 2017; S: 599.

15. Смирнова Г.И., Корсунский А.А. Эпидемиология и профилактика кори: актуальные проблемы. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2019; 24(2): 52-60.

16. СП 3.1.2952-11. "Об утверждении СП 3.1.2952-11 "Профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита"". Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.07.2011 №108. 2011. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:*http://docs.cntd.ru/document/902292235 (дата обращения: 07.08.2020).

17. Усачева Е.В., Силина Е.А., Пахольчук Т.Н. и др. Корь – управляемая инфекция! Некоторые эпидемиологические "парадигмы" кори в Запорожской области. *Современная педиатрия* 2019; 1(97): 13-18.

18. Юнасова Т.Н., Горенков Д.В., Рукавишников А.В. и др. Анализ заболеваемости корью в России и проблемы профилактики кори на этапе элиминации. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2019; 19(3): 154-160.

19. Avramovich E., Indenbaum V., Haber M. et al. Measles outbreak in a highly vaccinated population – Israel, July-August 2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2018; 67(42): 1186-1188.

20. Fraser B. Measles outbreak in the Americas. *Lancet* 2018; 392(10145): 373-373.

21. Godefroy R., Chaud P., Ninove L. et al. Measles outbreak in a French Roma community in the Provence – Alpes – Cote d'Azur region, France, May to July 2017. *International Journal of Infectious Diseases* 2018; 76: 97-101. *doi:* 10.1016/j.ijid.2018.08.023

22. Goldani L.Z. Measles outbreak in Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2018; 22(5): 359.

23. Holt E. 41000 measles cases in Europe since the beginning of 2018. *Lancet (London, England)* 2018; 392 (10149): 724.

24. Komabayashi K., Seto J., Tanaka S. et al. 2018. The largest measles outbreak, including 38 modified measles and 22 typical measles cases in its elimination era in Yamagata, Japan.*Japanese Journal of Infectious Diseases* 2017; 71(6): 413-418.

25. Laszlo O., Gabor G., Agnes R. et al. Epidemiological situation of measles in Romania, Italy, and Hungary: on what threats should we focus nowadays? *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* 2018; 65(2): 127-134. *doi:* 10.1556/030.65.2018.014

26. Leslie T.F., Delamater P.L., Yang Y.T. It could have been much worse: The Minnesota measles outbreak of 2017. *Vaccine* 2018; 36(14): 1808-1810.

The Main Results of Activities to Improve the Environment and Protect the Population of the Tver Region from Measles Infection

Synoda V. A.
Doctor of Medicine, Assistant Professor, Head, Chair for Hygiene and Ecology

Zhmakin I. A.
MD, PhD, Assistant Professor, Head, Chair for Mobilization Training of Public Health and Disaster Medicine

Kudrich L. A.
Doctor of Medicine, Professor, Chair for Mobilization Training of Public Health and Disaster Medicine

Vasiliev P. V.
MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Hygiene and Ecology

Bakanov K. B.
MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Mobilization Training of Public Health and Disaster Medicine

Kuznetsova A. M.
Senior Lecturer, Chair for Mobilization Training of Public Health and Disaster Medicine

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding Author: *Zhmakin Igor;* ***e-mail:*** *4822konstom@mail.ru*
Conflict of interest. *None declared.*
Funding. *The study had no sponsorship.*

Abstract

Background. The Russian and international community is concerned about the growing incidence of measles. This is typical for highly developed and developing countries and has an impact on the epidemic situation in Russia. **Purpose of research:** to study the main results of the activities carried out by the Rospotrebnadzor administration in the Tver region to improve the state of the environment and protect the population of the Tver region from measles infection. **Material and methods.** The results of implementation of measures to reduce the impact of risk factors of measles on the health of the population of the Tver region in 2017-2019 were analyzed. Analyzed indicators are: the incidence of measles per 100 thousand population; coverage of preventive vaccinations to prevent the spread of measles among controlled individuals (%); results of serological monitoring of the state of collective immunity against measles in indicator population groups by a passive hemagglutination reaction method with a protective titer of 1:10 or more (absolute number, %); comparative assessment of changes in indicators of the number of measles seronegative persons in indicator groups of the population (%). **Results and discussion.** A set of measures aimed at preventing the incidence of measles is being implemented in the Tver region. To do this, the population is immunized against measles every year. In 2017 38,881 people were vaccinated, in 2018 – 35,476 and in 2019 – 42,347 people. This led to the fact that in 2017 in the Tver region there were no cases of measles. In 2018 the incidence of measles was 0.23 per 100 thousand population (3 cases) and in 2019 – 0.86 per 100 thousand population (11 cases). All cases of measles were imported from foreign countries and various regions of Russia. The situation in the incidence of measles in the Tver region is much better than in the Russian Federation and the Central Federal District of Russia. This is facilitated by a consistently high vaccination coverage of adults and children. Vaccination coverage of children aged two years in 2019 amounted to 98.2%, at the age of 6 years – 94.4% and adults 18-35 years old – 99.7%. If during seromonitoring an increase in the specific gravity of seronegative persons was detected, then their vaccination was carried out as planned. **Conclusion.** The implementation on a regular basis by the Office of Rospotrebnadzor in the Tver region of a set of effective measures aimed at combating measles helps prevent the incidence of measles infection in the population of the Tver region.

Keywords: habitat, measles, incidence, vaccination, collective immunity, serological monitoring

References

1. V rezul'tate vspleska zabolevaemosti kor'ju v mire umerlo 140 000 chelovek. Vsemirnaja organizacija zdravoohranenija. [As a result of the surge in measles cases, 140,000 people have died worldwide. World health organization]. 2020. *Available at*: https://www.who.int/ru/news-room/detail/05-12-2019-more-than-140-000-die-from-measles-as-cases-surge-worldwide *Accessed:* 07.08.2020. (In Russ.)

2. Gosudarstvennaja programma Tverskoj oblasti "Zdravoohranenie Tverskoj oblasti" na 2015-2020 gody. Prilozhenie k postanovleniju Pravitel'stva Tverskoj oblasti ot 14.10.2014 №511-pp. Ministerstvo zdravoohranenija Tverskoj oblasti. [State program of the Tver region "Health of the Tver region" for 2015-2020. Appendix to the decree of the government of the Tver region of 14.10.2014 No. 511-PP. Ministry of health of the Tver region]. *Available at*: https://xn--80aeelexi0a.xn--80aaccp4ajwpkgbl4lpb.xn--p1ai/np-baza/ *Accessed:* 07.08.2020. (In Russ.)

3. Gosudarstvennyj doklad "O sostojanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Tverskoj oblasti v 2017 godu". Upravlenie Rospotrebnadzora po Tverskoj oblasti. [State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Tver region in 2017". Department of Rospotrebnadzor for the Tver region]. 2018. *Available at*: http://69.rospotrebnadzor.ru/documents/regional/page8/ *Accessed:* 07.08.2020. (In Russ.)

4. Gosudarstvennyj doklad "O sostojanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Tverskoj oblasti v 2018 godu". Upravlenie Rospotrebnadzora po Tverskoj oblasti. [State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Tver region in 2018". Department of Rospotrebnadzor for the Tver region]. 2019. *Available at*: http://69.rospotrebnadzor.ru/documents/regional/page4/ *Accessed:* 07.08.2020. (In Russ.)

5. Gosudarstvennyj doklad "O sostojanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Tverskoj oblasti v 2019 godu". Upravlenie Rospotrebnadzora po Tverskoj oblasti. [State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Tver region in 2019". Department of Rospotrebnadzor for the Tver region]. 2020. *Available at*: http://69.rospotrebnadzor.ru/s/69/files/documents/regional/gos_doklady/148222.pdf *Accessed:*07.08.2020. (In Russ.)

6. Kor'. Vsemirnaja organizacija zdravoohranenija. [Measles. World health organization]. 2020.*Available at*: http://www.whogis.com/topics/measles/ru/ *Accessed:* 07.08.2020. (In Russ.)

7. MU 3.1.2943-11. Metodicheskie ukazanija "Organizacija i provedenie serologicheskogo monitoringa sostojanija kollektivnogo immuniteta k infekcijam, upravljaemym sredstvami specificheskoj profilaktiki (difterija, stolbnjak, kokljush, kor', krasnuha, epidemicheskij parotit, poliomielit, gepatit V)". Utverzhdeny 15.07.2011g. i vvedeny v dejstvie Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF. [MU 3.1.2943-11. Guidelines "Organization and conduct of serological monitoring of the state of collective immunity to infections managed by means of specific prevention (diphtheria, tetanus, whooping cough, measles, rubella, mumps, polio, hepatitis B)". Approved on 15.07.2011 and put into effect by the Chief state sanitary doctor of the Russian Federation]. *Available at*: http://docs.cntd.ru/document/1200088401*Accessed:* 07.08.2020. (In Russ.)

8. Nozdracheva A.V., Semenenko T.A., Asatrjan M.N. i dr. Immunologicheskaja vospriimchivost' naselenija megapolisa k kori na etape ee eliminacii. [Immunological susceptibility of the megalopolis population to measles at the stage of its elimination]. *Epidemiologija i vakcinoprofilaktika. [Epidemiology and vaccination]* 2019; 18(2): 18-26. (In Russ.)

9. O situacii s zabolevaemost'ju kor'ju v Rossii i zarubezhnyh stranah. Rospotrebnadzor. [About the situation with the incidence of measles in Russia and foreign countries. Rospotrebnadzor]. 2019. *Available at*: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=11283 *Accessed:* 07.08.2020. (In Russ.)

10. Platonova T.A., Golubkova A.A., Obabkov V.N. et al. Mnogofaktornoe imitacionnoe modelirovanie v prognoze zabolevaemosti kor'ju na blizhajshuju i otdalennuju perspektivu. [Multi-factor simulation in the forecast of measles

incidence in the near and long term].*Epidemiologija i infekcionnye bolezni. [Epidemiology and infectious diseases]* 2018; 23(5): 225-233. (In Russ.)

11. Pozdnjakov A.A., Chernjavskaja O.P. Projavlenija epidemicheskogo processa kori i krasnuhi na sovremennom etape. [Manifestations of the epidemic process of measles and rubella at the present stage]. *Epidemiologija i vakcinoprofilaktika. [Epidemiology and vaccination]* 2018; 17(5): 45-53. (In Russ.)

12. Ponezheva Zh.B., Arakeljan A.K., Kozlova M.S., Vdovina E.T. Kor' u vzroslyh. [Measles in adults]. *Epidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. [Epidemiology and infectious diseases. Topical issues]* 2018; 2: 50-55. (In Russ.)

13. Programma "Eliminacija kori i krasnuhi v Rossijskoj Federacii (2016-2020 gg.". Utverzhdena Rospotrebnadzorom 28.12.2015g. i Minzdravom Rossii 31.12.2015g. [The program "Elimination of measles and rubella in the Russian Federation (2016-2020)". Approved by Rospotrebnadzor on 28.12.2015 and the Ministry of health of Russia 31.12.2015]. 2016. *Available at*: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_254035/ *Accessed:* 07.08.2020. (In Russ.)

14. Rusakov V.N., Monastyrskij M.V., Levshunov A.M. Vlijanie immunizacii protiv kori na mnogoletnjuju dinamiku zabolevaemosti kor'ju na territorii Zapadnogo administrativnogo okruga goroda Moskvy. [Influence of measles immunization on the long-term dynamics of measles incidence in the Western administrative district of Moscow]. *Infekcija i immunitet. [Infection and immunity]* 2017; S: 599. (In Russ.)

15. Smirnova G.I., Korsunskij A.A. Epidemiologija i profilaktika kori: aktual'nye problemy. [Epidemiology and prevention of measles: current issues]. *Epidemiologija i infekcionnye bolezni. [Epidemiology and infectious diseases]* 2019; 24(2): 52-60. (In Russ.)

16. SP 3.1.2952-11. "Ob utverzhdenii SP 3.1.2952-11 "Profilaktika kori, krasnuhi i epidemicheskogo parotita"". Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 28.07.2011 №108. [SP 3.1.2952-11. "On approval of SP 3.1.2952-11 "Prevention of measles, rubella and mumps"". Resolution of the Chief state sanitary doctor of the Russian Federation No. 108 dated 28.07.2011]. 2011. *Available at*: http://docs.cntd.ru/document/902292235 *Accessed:* 07.08.2020. (In Russ.)

17. Usacheva E.V., Silina E.A., Pahol'chuk T.N. i dr. Kor' – upravljaemaja infekcija! Nekotorye jepidemiologicheskie "paradigmy" kori v Zaporozhskoj oblasti. [Measles is a controlled infection! Some epidemiological "paradigms" of measles in the Zaporozhye region]. *Sovremennaja pediatrija. [Modern Pediatrics]* 2019; 1(97): 13-18. (In Russ.)

18. Junasova T.N., Gorenkov D.V., Rukavishnikov A.V. i dr. Analiz zabolevaemosti kor'ju v Rossii i problemy profilaktiki kori na etape eliminacii. [Analysis of measles incidence in Russia and problems of measles prevention at the elimination stage]. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. [Biologicals. Prevention, diagnosis, treatment]* 2019; 19(3): 154-160. (In Russ.)

19. Avramovich E., Indenbaum V., Haber M. et al. Measles outbreak in a highly vaccinated population – Israel, July-August 2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2018; 67(42): 1186-1188.

20. Fraser B. Measles outbreak in the Americas. *Lancet* 2018; 392(10145): 373-373.

21. Godefroy R., Chaud P., Ninove L. et al. Measles outbreak in a French Roma community in the Provence – Alpes – Cote d'Azur region, France, May to July 2017. *International Journal of Infectious Diseases* 2018; 76: 97-101. *Available at*: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.08.023*Accessed:* 07.08.2020.

22. Goldani L.Z. Measles outbreak in Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2018; 22(5): 359.

23. Holt E. 41000 measles cases in Europe since the beginning of 2018. *Lancet (London, England)* 2018; 392 (10149): 724.

24. Komabayashi K., Seto J., Tanaka S. et al. 2018. The largest measles outbreak, including 38 modified measles and 22 typical measles cases in its elimination era in Yamagata, Japan.*Japanese Journal of Infectious Diseases* 2017; 71(6): 413-418.

25. Laszlo O., Gabor G., Agnes R. et al. Epidemiological situation of measles in Romania, Italy, and Hungary: on what threats should we focus nowadays? *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* 2018; 65(2): 127-134. *Available at*: https://doi.org/10.1556/030.65.2018.014*Accessed:* 07.08.2020.

26. Leslie T.F., Delamater P.L., Yang Y.T. It could have been much worse: The Minnesota measles outbreak of 2017. *Vaccine* 2018; 36(14): 1808-1810.

Государственно-частное партнерство в системе обязательного медицинского страхования в Российской Федерации

Пищита А. Н.
д.м.н., д.ю.н., действительный член всемирной ассоциации медицинского права (WAML); профессор, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья

Задворная О. Л.
д.м.н., профессор; заведующая, кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья

Фадеева Е. И.
к.п.н., доцент, профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (РМАНПО), г. Москва

Автор для корреспонденции: *Пищита Александр Николаевич;* ***e-mail:*** *alexpischita@mail.ru*
Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*
Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Аннотация

В статье приведен анализ структурной реформы отечественного здравоохранения за период с 2010 по начало 2020 года и оценка развития государственно-частного партнерства в системе обязательного медицинского страхования. За этот период отмечено значительное увеличение участия частных медицинских организаций в реализации территориальных программ государственных гарантий. Наиболее активное участие частного сектора здравоохранения в системе ОМС за последние годы зафиксировано в Ленинградской области, республике Крым и Севастополе. Однако объем оказанной частными медицинскими учреждениями медицинской помощи составил менее 20% от всех медицинских услуг, оказанных населению по ОМС. Снижение доли негосударственных медицинских организаций, участвующих в системе ОМС с 2016 года отмечено в Мордовии, Башкортостане, Орловской области[1].

Ключевые слова: организация здравоохранения, государственно-частное партнерство в здравоохранении, система обязательного медицинского страхования, частное здравоохранение, негосударственная медицинская организация.

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-108-116

Для цитирования: Пищита А. Н., Задворная О. Л., Фадеева Е. И. Государственно-частное партнерство в системе обязательного медицинского страхования в Российской Федерации. *Медицина* 2020; 8(2): 108-116.

В соответствии с Конституцией РФ, в Российской Федерации принимаются меры по развитию не только государственной и муниципальной систем здравоохранения, но и частного сектора здравоохранения [1]. Если в последние двадцать лет прошлого века основной системой здравоохранения являлась государственная, то в начале текущего века ситуация стала активно меняться. Меняется не только количественный (абсолютный) состав медицинских организаций (государственные, муниципальные, частные), но и соотношение государственных и частных медицинских организаций, участвующих в

[1] Анализ проведен на дату 15.01.2020 года.

реализации программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

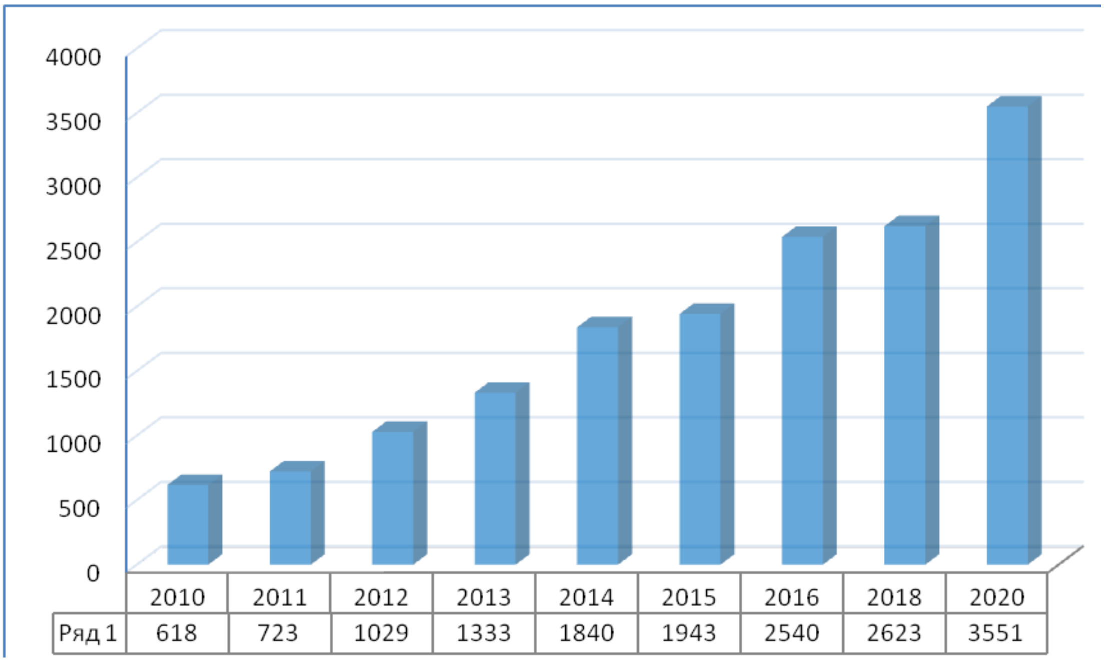
Оказывать услуги в рамках системы обязательного медицинского страхования (далее ОМС) могут все лицензированные медицинские организации вне зависимости от формы собственности. Любая негосударственная медицинская организация, имеющая лицензию на осуществление медицинской деятельности, имеет право направить уведомление о включении ее в реестр медицинских организаций, осуществляющих деятельность в сфере обязательного медицинского страхования [2].

Уведомительный характер вступления в систему ОМС, предусмотренный для всех типов медицинских учреждений, способствует существенному увеличению доли частных медицинских организаций в реализации программы государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи.

Количество негосударственных медицинских организаций, оказывающих услуги в системе ОМС, только за период с 2010 по 2016 год выросло более, чем в четыре раза. Если в 2010 году в системе ОМС было зарегистрировано 618 таких организаций, то в 2012 году в ОМС работало уже 1029 частных медицинских компаний (12,7%), в 2013 году – 1333 (16,2%), в 2014 году – 1840 (21,5%), в 2015 году – 1943 (22,4%). В 2016 году количество негосударственных организаций, оказывающих медицинские услуги в системе ОМС, увеличилась до 2540 медицинских организаций (29%) [3, с. 18].

На 15.01.2020 доля негосударственных медицинских организаций, осуществляющих деятельность в системе ОМС, составила более 37% (37,56%) (табл. 1).

Таблица 1. Участие негосударственных медицинских организаций в системе ОМС в Российской Федерации



Увеличился и объем медицинской помощи, оказываемой частными медицинскими организациями в системе ОМС. По данным Минздрава РФ, в 2014 году, доля частных клиник в системе ОМС выросла до 21,5%. Объем услуг, оказанных в ОМС частными клиниками, на декабрь 2014 года составил около 16,5% от общего объема оказанной помощи. При этом доля средств ОМС, поступивших в негосударственные медицинские организации за этот год, составила 3,8% от суммы средств, поступивших во все медицинские организации [3, с. 18].

Участие частного сектора здравоохранения в программе государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи в Российской Федерации в 2016 году достигло 29% от общего числа медицинских организаций, включенных в реестры территориальных фондов ОМС. Возросли и объемы оказанной этими учреждениями медицинской помощи, которые составили около 18% от всех медицинских услуг, оказанных населению по программам государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи.

Структурно частный сектор в системе ОМС в 2016 году выглядел следующим образом. Амбулаторное звено, включая поликлиники (в том числе стоматологические), составило около 59% от общего числа медицинских организаций частной формы собственности, стационары – 12%, центры различных организационно-структурных форм – 15,1%, станции скорой медицинской помощи и санаторно-курортные организации – 5%. Негосударственные медицинские организации, участвующие в оказании высокотехнологичной медицинской помощи, выполняют около 3% государственного задания [3, с. 19].

В начале 2018 года, несмотря на негативные экономические тенденции в отдельных регионах страны, количество негосударственных медицинских организаций, участвующих в программе государственных гарантий бесплатного оказания населению медицинской помощи, достигло показателя в 2 623 учреждения и превысило 30% от общего количества медицинских организаций, осуществляющих деятельность в системе ОМС [4].

Согласно Постановлению Правительства РФ от 31 марта 2017 года N 394, показатели участия частного сектора здравоохранения в системе ОМС должны были достичь уровня в 1850 негосударственных медицинских организаций только к 2020 году [5], но уже к концу 2017 года запланированные показатели были превышены на 41,78%.

Выступая на Петербургском международном экономическом форуме, министр здравоохранения РФ В.И. Скворцова отметила, что Минздрав РФ не планирует на этом останавливаться.

Максимальные цифры участия частного сектора здравоохранения отмечены в начале 2020 года. На 15 января 2020 года доля негосударственных учреждений, осуществляющих медицинскую деятельность в системе ОМС, составила более 37,5% от общего количества медицинских организаций, включенных в реестры территориальных фондов ОМС во всех субъектах Российской Федерации (табл. 2).

Таблица 2. Участие негосударственных медицинских организаций в территориальных программах ОМС субъектов РФ

№ п/п	Субъекты Российской Федерации	Доля негосударственных медицинских организаций (% от общего количества МО)			
		2012	2016	2018	2020
	Республики				
01	Адыгея	3	25	25	50
02	Алтай	8	25	32	47
03	Башкортостан	3	29	31	17
04	Бурятия	16	39	41	45
06	Дагестан	-	34	39	53
07	Ингушетия	-	17	29	29
08	Кабардино-Балкария	-	27	40	29
09	Карачаево-Черкесия	-	11	19	24
10	Карелия	-	34	39	41
11	Коми	-	27	30	37
12	Крым	-	26	29	58
13	Марий Эл	-	19	14	25
14	Мордовия	-	41	22	21
15	Саха (Якутия)	-	31	39	31
16	Северная Осетия-Алания	-	15	16	43
17	Татарстан	-	37	39	44
18	Тыва (Тува)	0	21	17	29
19	Удмуртия	10 (2013)	24	39	39
20	Хакасия	-	24	29	44
21	Чечня	-	43	44	37
22	Чувашия	17 (2013)	26	30	34
	Края				
01	Алтайский край	7	20	21	29
02	Забайкальский край	-	22	24	28
03	Камчатский край	0	11	23	20
04	Краснодарский край	-	9	13	25
05	Красноярский край	19	35	37	39
06	Пермский край	33 (2013)	38	32	39
07	Приморский край	-	24	28	33

08	Ставропольский край	-	16	21	40
09	Хабаровский край	-	31	41	30
	Области				
01	Амурская область	-	37	29	35
02	Архангельская область	-	39	40	52
03	Астраханская область	19	31	25	33
04	Белгородская область	9	36	44	52
05	Брянская область	-	11	16	21
06	Владимирская область	-	26	34	39
07	Волгоградская область	9	20	26	30
08	Вологодская область	-	32	36	39
09	Воронежская область	-	20	20	23
10	Ивановская область	-	30	39	41
11	Иркутская область	-	26	26	28
12	Калининградская область	-	42	40	53
13	Калужская область	-	20	23	49
14	Кемеровская область	-	32	34	51
15	Кировская область	-	9	12	15
16	Костромская область	-	44	45	44
17	Курганская область	-	18	17	36
18	Курская область	19 (2013)	32	31	38
19	Ленинградская область	-	47	60	59
20	Липецкая область	-	43	51	45
21	Магаданская область	7 (2014)	39	33	47
22	Московская область	-	27	29	50
23	Мурманская область	-	30	33	43
24	Нижегородская область	-	37	21	47
25	Новгородская область	12	25	30	47
26	Новосибирская область	25	25	25	43
27	Омская область	-	16	18	13
28	Оренбургская область	-	39	49	48
29	Орловская область	-	22	30	18
30	Пензенская область	-	33	38	45
31	Псковская область	-	37	38	42
32	Ростовская область	-	25	29	39
33	Рязанская область	-	35	37	28
34	Самарская область		22	23	36
35	Саратовская область	-	16	13	12
36	Сахалинская область	-	25	32	46

37	Свердловская область	-	23	25	27
38	Смоленская область	-	17	25	31
39	Тамбовская область	-	25	20	26
40	Тверская область		19	21	31
41	Томская область	-	39	44	45
42	Тульская область	-	30	33	44
43	Тюменская область	-	40	43	48
44	Ульяновская область	21 (2013)	33	33	39
45	Челябинская область	-	17	23	40
46	Ярославская область	-	31	18	42
Города федерального значения					
01	Москва	-	25	29	49
02	Санкт-Петербург	-	39	40	42
03	Севастополь	11 (2015)	17	22	56
Автономная область					
01	Еврейская АО	-	23	40	50
Автономные округа					
01	Ненецкий АО	-	38	33	55
02	Ханты-Мансийский АО	-	38	38	45
03	Чукотский АО	0	10	0	25
04	Ямало-Ненецкий АО	-	15	31	51

Наибольшая доля негосударственных медицинских организаций, участвующих в территориальной программе ОМС на начало 2020 года зафиксирована в Ленинградской области и составила 59% от общего количества медицинских организаций, работающих в системе ОМС. Из 92 медицинских организаций, включенных в реестр областного территориального фонда ОМС, 54 не являются государственными. Высокие показатели участия бизнеса в территориальных программах ОМС отмечены также: в Республике Крым – 58% (33 негосударственные медицинские организации из 57), в Севастополе – 56% (19 из 34 медицинских учреждений), в Ненецком АО – 55% (6 из 11 медицинских учреждений). В Республике Дагестан и Калининградской области доля негосударственных медицинских организаций, осуществляющих деятельность в системе ОМС, составила по 53% соответственно.

Наиболее активное развитие государственно-частного партнерства в системе ОМС за период с 2016 по 2020 год отмечается в Севастополе, Ямало-Ненецком АО, Республике Крым и некоторых иных субъектах РФ (табл. 3).

Несмотря на общую тенденцию расширения государственно-частного партнерства в отечественном здравоохранении, в отдельных субъектах РФ с 2016 по 2020 год отмечается снижение доли негосударственных медицинских организаций, участвующих в системе обязательного медицинского страхования. В частности, в Мордовии с 2016 по 2018 год отмечено сокращение участия бизнеса в системе ОМС на 19%. В Башкортостане с

2018 по 2020 год сокращение составило 14%. В Орловской области за тот же период бизнес сократил свое участие в системе ОМС на 12% (табл. 4).

Недостаточно активное развитие государственно-частного партнерства в системе ОМС отмечено в Саратовской, Омской, Кировской областях, в Башкортостане, в Мордовии и некоторых иных субъектах Российской Федерации (табл. 5).

Таблица 3. Увеличение доли негосударственного сектора здравоохранения в территориальных программах государственных гарантий субъектов РФ (2016-2020)

№ п/п	Субъекты Российской Федерации	прирост доли частных МО
1	г. Севастополь	+39%
2	Ямало-Ненецкий АО	+36%
3	республика Крым	+32%
4	Калужская область	+29%
5	Северная Осетия-Алания	+28%
6	Еврейская АО	+27%
7	Ставропольский край	+24%
8	г. Москва	+24%
9	Московская область	+23%
10	республика Алтай	+22%

Таблица 4. Сокращение доли негосударственного сектора здравоохранения в территориальных программах государственных гарантий субъектов РФ (2016-2020)

№ п/п	Субъекты Российской Федерации	сокращение доли частных МО
1	Мордовия	-20%
2	Башкортостан	-12%
3	Рязанская область	-7%
4	Чеченская республика	-6%
5	Орловская область	-4%
6	Саратовская область	-4%
7	Омская область	-3%

Таблица 5. Субъекты РФ с наиболее низкими показателями участия бизнеса в территориальных программах государственных гарантий (на 15.01.2020)

№ п/п	Субъекты Российской Федерации	Доля частных МО
1	Мордовия	21%
2	Брянская область	21%
3	Саратовская область	21%
4	Камчатский край	20%
5	Орловская область	18%
6	Башкортостан	17%
7	Кировская область	15%
8	Омская область	13%

Выводы

1. Расширение и активное внедрение различных форм государственно-частного партнерства следует отнести к одному из характерных признаков реформы отечественного здравоохранения предыдущего десятилетия.

2. За период с 2010 по начало 2020 года отмечено нарастающее активное участие негосударственного сектора в реализации программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Российской Федерации.

3. Наиболее высокие темпы развития государственно-частного партнерства в системе ОМС отмечены в Севастополе, Ямало-Ненецком АО, Республике Крым.

4. Низкие темпы развития государственно-частного партнерства зафиксированы в таких субъектах РФ, как Мордовия, Башкортостан, Омская область.

5. Несмотря на увеличение доли негосударственных медицинских организаций в системе ОМС (более 37%), объемы оказанной этими учреждениями медицинской помощи составили менее 20% от всех медицинских услуг, оказанных населению в рамках государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Литература

1. Конституция Российской Федерации. Статья 41, часть 2 (принята на всенародном голосовании 12 декабря 1993 г.) (с изменениями и дополнениями). СПС "ГАРАНТ".

2. Правила обязательного медицинского страхования. Пункт 103. Утверждены Приказом Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. N 108н. СПС "ГАРАНТ".

3. Стадченко Н.Н. Рост платных услуг мало связан с проблемами бесплатной медицинской помощи. *Обязательное медицинское страхование в Российской Федерации* 2016; (3): 18-19.

4. В России доля частных медорганизаций в системе ОМС составляет более 30%. 24.05.2018. (обновлено: 03.03.2020) [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://sn.ria.ru/20180524/1521222712.html (дата обращения: 20.06.2020).

5. Государственная программа Российской Федерации "Развитие здравоохранения". Утверждена постановлением Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. N 294 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 31 марта 2017 г. N 394). СПС "ГАРАНТ".

Public-Private Partnership in the System of Mandatory Medical Insurance in the Russian Federation

Pishchita A. N.
Doctor of Medicine, Doctor of Law, Full member of the World Association of Medical Law (WAML), Professor, Chair for Health and Public Health

Zadvornaya O. L.
Doctor of Medicine, Professor, Head, Department of Health Organization and Public Health

Fadeeva E. I.
PhD., Associate Professor, Professor, Chair for Health Organization and Public Health

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (RMANPO). Moscow, Russian Federation.

Corresponding Author: *Pishchita Alexander;* ***e-mail:*** *alexpischita@mail.ru*
Conflict of interest. *None declared.*
Funding. *The study had no sponsorship.*

Abstract

The article provides an analysis of the reform of the structure of national health care for the period from 2010 to 2020 and an assessment of the development of public-private partnership in the system of mandatory medical insurance. The analysis was conducted before the beginning of the pandemic on the date of 15.01.2020.

Keywords: healthcare organization, public-private partnership in healthcare, compulsory medical insurance system, private healthcare, non-governmental medical organization

References

1. Konstitucija Rossijskoj Federacii. Statya 41, Chast' 2 (prinyata na vsenarodnom golosovanii 12 dekabrya 1993 g.) (s izmeneniyami i dopolneniyami) [Constitution of the Russian Federation. Article 41, Part 2 (adopted by popular vote on December 12, 1993) (with amendments and additions)]. SPS "GARANT". (In Russ.)

2. Pravila obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya. Punkt 103. Utverzhdeny Prikazom Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 28 fevralya 2019 g. N 108n. [Rules of compulsory medical insurance. Item 103. By order of the Ministry of health of the Russian Federation of February 28, 2019 N 108n]. SPS "GARANT". (In Russ.)

3. Stadchenko N.N. Rost platnyh uslug malo svyazan s problemami besplatnoj medicinskoj pomoshchi. [Growth of paid services has little to do with the problems of free medical care].*Obyazatel'noe medicinskoe strahovanie v Rossijskoj Federacii [Compulsory medical insurance in the Russian Federation]* 2016; (3): 18-19. (In Russ.)

4. V Rossii dolya chastnyh medorganizacij v sisteme OMS sostavlyaet bolee 30%. 24.05.2018. (obnovleno: 03.03.2020). [In Russia, the share of private medical organizations in the CHI system is more than 30%. 24.05.2018. (updated: 03.03.2020)] Available at: https://sn.ria.ru/20180524/1521222712.html *Accessed:* 20.06.2020. (In Russ.)

5. Gosudarstvennaya programma Rossijskoj Federacii "Razvitie zdravoohraneniya". Utverzhdena postanovleniem Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 15 aprelya 2014 g. N 294 (v redakcii postanovleniya Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 31 marta 2017 g. N 394). [State Program of the Russian Federation "Development of Healthcare". Approved by the decree of the Government of the Russian Federation of April 15, 2014 N 294 (as amended by the decree of the Government of the Russian Federation of March 31, 2017 N 394)]. SPS "GARANT". (In Russ.)

Литературное описание аддисоновой болезни (по рассказу И.С. Тургенева «Живые мощи»)

Тверская С. С.
к.м.н., доцент, кафедра медико-биологических дисциплин

ГОУ ВО Московской области "Государственный социально-гуманитарный университет", г. Коломна

***Автор для корреспонденции**: Тверская Светлана Семеновна, **e-mail**: tverskaya40@yandex.ru*
***Конфликт интересов**. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*
***Финансирование**. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

Аннотация

Проведена ретроспективная диагностика болезни Лукерьи, героини рассказа И.С. Тургенева «Живые мощи» из цикла «Записки охотника». Цель исследования: уточнить диагноз. На основании острого начала заболевания, связи с травмой, наличия «бронзовой» пигментации кожи, резко выраженной адинамии, истощения, ставится диагноз аддисоновой болезни. Учитывая подробную литературную характеристику заболевания, предлагается обозначить аддисонову болезнь как «болезнь Аддисона-Тургенева» и «болезнь Лукерьи».

Ключевые слова: И.С. Тургенев, рассказ «Живые мощи», Лукерья, аддисонова болезнь, склеродермия

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-117-126

Для цитирования: Тверская С. С. Литературное описание аддисоновой болезни (по рассказу И.С. Тургенева «Живые мощи»). *Медицина* 2020; 8(2): 117-126.

Введение

Знаменитый русский писатель Иван Сергеевич Тургенев (1818-1883) внес значительный вклад в развитие русской и всей европейской литературы во второй половине XIX века. Он был избран членом-корреспондентом императорской Академии наук по разряду русского языка и словесности (1860), являлся почётным членом Московского университета (1880), почётным доктором Оксфордского университета (1879) [2].

В связи с 200-летним юбилеем И.С. Тургенева, перечитываем и знакомимся впервые с великолепным русским языком его произведений, волнующим разноцветьем слов и философским откровением смыслов. Но оставим филологам профессиональную оценку литературного наследия знаменитого автора, а философам – изучение роли творчества Тургенева для развития «собственных духовно–нравственных основ и общей культуры» [11].

Нас привлекает исследование медицинской темы в произведениях классиков, в частности, хотелось бы выяснить, как отражена эта тема в творчестве И.С. Тургенева. Исследования по этому вопросу немногочисленны и противоречивы.

Профессор А.Ф. Яковцева с соавт., упоминая роман «Отцы и дети» и восторженную оценку его А.П. Чеховым, отмечали ценность «произведений И.С. Тургенева, в канву повествования которых входят вопросы врачебной деятельности», в том, что через них «несравненно отчетливее воспринимаются <…> профессиональные чаяния врача, характер его взаимоотношений с больными» [13].

Опытный клиницист, профессор Е.И. Лихтенштейн, подчеркивал глубокий реализм образов И.С. Тургенева, «в частности, картин болезни и смерти его героев – картин, воспроизведенных с такой удивительной жизненной правдой, с такой человечностью и лиризмом» [5, с. 47]. Он анализировал отдельные медицинские темы произведений И.С. Тургенева, такие как смерть Базарова («Отцы и дети), тяжелая физическая травма («Смерть», «Степной король Лир», «Яков Пасынков»), выделил целую галерею образов врачей.

Из «Записок охотника» врачами изучались два рассказа: «Хорь и Калиныч» [9] и «Живые мощи» [5].

В отношении диагноза тяжелого заболевания главной героини рассказа И.С. Тургенева «Живые мощи» Лукерьи нет единого мнения. Профессор Е.И. Лихтенштейн, «врач и литератор» [12, с. 174] в своей уникальной книге «Помнить о больном» [5] назвал две версии диагноза Лукерьи: аддисонова болезнь и склеродермия.

По Е.И. Лихтенштейну, в течение многих лет считалось, что Лукерья страдала аддисоновой болезнью. Профессор В.М. Коган-Ясный в разговоре в ним как-то заметил: «И.С. Тургенев настолько обстоятельно и достоверно впервые в мире описал тончайшие ньюансы течения аддисоновой болезни, что это заболевание по законному праву следовало бы именовать “болезнью Тургенева”» [5, с. 51].

Другая версия – склеродермия. Е.И. Лихтенштейн называет нескольких сторонников этого диагноза. Так, академик Е. М. Тареев и Н. Г. Гусева ставили его на том основании, что выделили один симптом, типичный для склеродермии – «жестокая, каменная неподвижность». Диагноз склеродермии также поддерживал профессор И.Я. Сигидин, считая, что многолетнее течение болезни Лукерьи при отсутствии специфического лечения исключает аддисонову болезнь [5, с. 51].

Цель исследования

Цель исследования – уточнить причину смерти Лукерьи.

Материал и методы исследования

Материал исследования: рассказ И.С. Тургенева «Живые мощи» (1874) [10] и две версии диагноза главной героини рассказа Лукерьи: аддисонова болезнь и склеродермия [5].

Известно, что рассказ «Живые мощи» автобиографичен. Художественное изображение состояния Лукерьи представляет собой реалистичное описание больной, что подтверждает сам И. С. Тургенев, который в письме своим оппонентам, немецким коллегам и друзьям, Людвигу Пичу и Юлиану Шмидту писал: «…все это ИСТИННОЕ происшествие…» [цит. по: 7, с. 162].

Метод исследования – ретроспективная диагностика литературного героя. Путем врачебного прочтения литературного текста, основанного на врачебном опыте и научной литературе, составлен медицинский комментарий текста.

Результаты

Перечитывая рассказ, посмотрим на Лукерью как на пациента.

Молодая женщина Лукерья, 28-29 лет, в прошлом «бой-девка», «первая красавица» среди дворовых людей барыни – матери И.С. Тургенева. Раньше она была «высокая, полная, белая, румяная, хохотунья, плясунья, певунья», теперь – прикованная к постели тяжелобольная. Лукерья еще жива, но тело ее напоминает высохшие останки людей, почитаемых церковью святыми и чудотворными, за что «ее в деревне прозывали ”Живые мощи”».

Anamnesis morbi: Заболела Лукерья шесть лет назад. Она связывает свое заболевание с травмой. Как-то ночью сонная вышла на крыльцо послушать пение соловья, но «…оступилась, так прямо с рундучка и полетела вниз – да о́ землю хлоп!» После травмы она «скоро поднялась и к себе в комнату вернулась». Важно, как девушка описала свои ощущения после травмы: «Только словно у меня что внутри – в утробе – порвалось».

Какие первые признаки болезни вспоминает Лукерья? Прогрессирующее снижение массы тела («стала я сохнуть, чахнуть»); катастрофическое снижение двигательных функций в результате резкой слабости («трудно мне стало ходить, а там уже – и полно ногами владеть; ни стоять, ни сидеть не могу; всё бы лежала»); необычное потемнение окраски кожи («чернота на меня нашла»).

Состояние Лукерьи прогрессивно ухудшалось. Вначале врачи не могли установить диагноз, но все же пытались лечить больную. «Чего они со мной только не делали: железом раскаленным спину жгли, в колотый лед сажали – и всё ничего. Совсем я окостенела под конец». Но при осмотре врач «руки, ноги разминал, разгинал». Позднее диагноз был поставлен (доктор «назвал мне мою болезнь – мудрено таково, – да с тем и уехал»), после чего лечение уже не назначали.

Status praesens: Автор описывает больную в последний год ее жизни, через шесть лет после начала заболевания. Первое, на что он обратил внимание – это бронзовый оттенок кожи и обезвоживание: «Голова совершенно высохшая, одноцветная, бронзовая – ни дать ни взять икона старинного письма; нос узкий, как лезвие ножа; губ почти не видать – только зубы белеют и глаза, да из-под платка выбиваются на лоб жидкие пряди желтых волос»; «руки тоже бронзового цвета». В другом месте текста автор опять подчеркивает «бронзу ее лица», его «металлический» цвет. На лице сохранилась еще прежняя красота. «И тем страшнее кажется мне это лицо, – пишет автор, – что по нем, по металлическим его щекам, я вижу – силится, силится и не может расплыться улыбка».

Двигательная активность крайне ослаблена: «У подбородка, на складке одеяла, движутся, медленно перебирая пальцами, как палочками, две крошечных руки». Голос женщины «слабый, медленный и сиплый, как шелест болотной осоки», «он словно испарялся из едва шевелившихся губ». «Лукерья говорила очень тихо и слабо». «Лукерья вздохнула с трудом. Грудь ей не повиновалась – также, как и остальные члены». Вот она решила спеть, «собралась с духом». «…в ушах моих задрожал протяжный, едва слышный, но чистый и верный звук <…> Она пела, не изменив выражения своего окаменелого лица <…> Ох, не могу! – проговорила она вдруг, – силушки не хватает…».

У больной резко снижен аппетит: «Есть-то почитай что не ем ничего, а вода – вон она в кружке-то: всегда стоит припасенная, чистая, ключевая вода», только «ни пить, ни есть не хочется»; сильно выраженная бессонница («случается, целая неделя пройдет, а я не засну ни разу»).

Зрение у Лукерьи не нарушено, а слух и обоняние даже обострились: «А я, слава богу, вижу прекрасно и все слышу, все. Крот под землей роется – я и то слышу. И запах я всякий чувствовать могу, самый какой ни есть слабый! Гречиха в поле зацветет или липа в саду – мне и сказывать не надо: я первая сейчас слышу».

При тяжелейшей физической патологии Лукерья демонстрирует высокий уровень психического и нравственного здоровья. Автор пишет: «Изумляло меня собственно то, что она рассказ свой вела почти весело, без охов и вздохов, нисколько не жалуясь и не напрашиваясь на участие». Лукерья не в обиде на своего бывшего жениха, который «потужил, потужил – да и женился на другой», «и очень ему, слава богу, хорошо». Она трезво оценивает свое состояние: «И какая уж я ему могла быть подруга?» Лукерья с благодарностью вспоминает свою добрую барыню: «Матушка ваша по доброте своей и лекарям меня показывала и в больницу посылала».

Как она смогла выжить? Лукерья отвечает: «А что будешь делать? Лгать не хочу – сперва очень томно было; а потом привыкла, обтерпелась – ничего; иным еще хуже бывает». Хуторской десятский о Лукерье сказал, что «от нее никакого не видать беспокойства; ни ропота от нее не слыхать, ни жалоб. Сама ничего не требует, а напротив – за все благодарна».

На прощанье с охотником – сыном барыни, Лукерья «с величайшим усилием» говорит: «Ничего мне не нужно; всем довольна, слава богу». И просит за бедных здешних крестьян, и всем желает добра: «Дай бог всем здоровья!»

Через несколько недель после этой встречи в полном сознании Лукерья умерла. В день кончины ей слышался колокольный звон, который обычный человек слышать не мог, так как церковь находилась на расстоянии более пяти верст.

Итак, анализ текста позволил выявить следующие результаты относительно болезни Лукерьи:

- у молодой женщины на фоне полного здоровья данное заболевание началось остро и связано с травмой;
- в течение шести лет катастрофически падал вес тела, нарастала общая слабость, кожа приобрела бронзовый оттенок;
- отсутствует аппетит, сон;
- двигательная функция резко ослаблена;
- усилена функция анализаторов (зрение, слух, обоняние);
- налицо потрясающая сила воли и самообладания.

Обсуждение результатов

После падения Лукерьи с крыльца переломов, вывихов, травматического шока, по всей вероятности, не было. Против этого – адекватная реакция на травму: самостоятельно встала, вернулась в дом и, не преуменьшая болевые ощущения, четко описывает их, но не как поверхностные повреждения, а как «разрыв» внутренних органов.

Из основных признаков болезни: прогрессирующее похудение, связанное с ним снижение двигательных функций, необычная пигментация кожных покровов («чернота») – наиболее выразительный признак последний, напоминающий о бронзовой болезни (аддисоновой болезни). Нельзя исключить посттравматическое кровоизлияние в надпочечники с последующим их обызвествлением и как следствие – выраженную прогрессирующую гипофункцию надпочечников. Отсюда, предварительный диагноз: двустороннее травматическое повреждение надпочечников, первичный гипокортицизм (аддисонова, или бронзовая, болезнь).

Корковое вещество надпочечников вырабатывает гормоны, регулирующие основные виды обмена в тканях (белковый, углеводный, водно-солевой) и адаптационные процессы в организме. Недостаток их вполне объясняет крайнее физическое истощение Лукерьи. Наличие основного диагностического критерия – характерной пигментации кожи («чернота») – также убедительно говорит в пользу аддисоновой болезни. Бронзовый цвет кожи при аддисоновой болезни послужил основанием для другого названия этой болезни – «бронзовая болезнь» [1].

Лечение Лукерьи, которое проводили врачи, носило характер физической стимуляции жаром и холодом и оказалось неэффективным. Когда, наконец, был поставлен диагноз, лечение прекратилось. Надо полагать, что диагноз этот был: хроническая надпочечниковая недостаточность травматической этиологии. Лечить ее в конце XIX века медицина еще не умела. Доктор не мог назначить Лукерье заместительную гормональную терапию, так как необходимый для этого гормон коры надпочечников – кортизон был выделен только в 1936 году (Э. Кендалл, Т. Рейхштейн, О.П.В. Винтерштейнер), а в клинической практике его впервые применил Ф. Хенч в 1948 году [4].

Лукерья говорила, что она «окостенела» – таково ее субъективное ощущение. Сторонники диагноза склеродермии указали на симптом «жесткая, каменная неподвижность» – это авторский эпитет, который использовал Тургенев [10, с. 234]. Но, описывая реальную картину, он описывает неэффективные мышечные усилия мимической мускулатуры: по «металлическим» щекам больной «силится, силится и не может расплыться улыбка». Здесь никак не мышечная скованность, а резчайшая мышечная гипотония, что вполне может быть при недостатке кортикостероидов. Лкерья медленно перебирает пальцами по одеялу, сама достает кружку с водой. Сравнение пальцев Лукерьи с палочками говорит о том, что не было и никаких деформаций суставов пальцев рук. О мышечной гипотонии говорит и выраженная слабость голоса, затруднение дыхания. Мышцы «ей не повиновались» и создавалось впечатление окаменелости. Но пассивные движения в суставах рук и ног, которые врач при осмотре «разгинал», оказались возможными. Так что «жесткой, каменной неподвижности» фактически у Лукерьи не было. Имел место синдром резчайшей мышечной слабости, что говорит в пользу хронической надпочечниковой недостаточности.

Второй аргумент сторонников диагноза склеродермии – относительная продолжительность болезни Лукерьи в течение шести лет при отсутствии специфического лечения также имеет объяснение.

Учитывая повышение активности центральных отделов слухового и обонятельного анализаторов, не исключено, что, по закону доминанты, в некоторой степени, волна возбуждения захватила гипофиз и, вторично, надпочечники. Не последнюю роль сыграло хорошее фоновое здоровье и исключительно высокая духовность девушки. Влияние положительной духовности на физическое здоровье, ее оздоровительную силу доказал И.А. Гундаров, изучая российскую статистику п материал стран Восточной и Западной Европы и СНГ за 40 лет [3].

Абсолютный аргумент против склеродермии – отсутствие главного симптома аддисоновой болезни – бронзового цвета кожи. Описывая поражение кожи при системной склеродермии, сотрудник Института ревматологии РАМН М.Н. Старовойтова обращала внимание на то, что гиперпигментация при склеродермии, как правило, не тотальная, а чередуется с участками гипопигментации и, главное, нигде не характеризуется автором статьи как «бронзовая» или «чернота», а именуется как «темнобурая или коричневая, похожая на загар». А далее открываются основания, почему у оппонентов возникла мысль об аддисоновой болезни. Автор пишет: «Нередко гиперпигментация носит диффузный характер, может быть резко выражена, симулируя проявления аддисоновой болезни» [8, с. 84].

Добавим еще некоторые данные о склеродермии, исключающие в данном случае этот диагноз [6]. Кожные изменения при склеродермии носят воспалительный характер и первично проявляются отеком в области лица и пальцев рук, которые приобретают форму «сосисок» (повторим, что пальцы у Лукерьи были как палочки). Вокруг рта появляются вертикальные складки и морщины, собранные по типу кисета (симптом «кисета»), что не позволяет свободно открыть рот. Наша героиня чисто интонировала при пении, что было бы невозможно при наличии симптома «кисета». Самому «острому» началу склеродермии отводят 8-12 месяцев, и это чаще всего аутоиммунное заболевание, к которому у здоровой деревенской девушки не было никакой предрасположенности. Для склеродермии в начальной стадии не характерно изменение массы тела, скорее она может увеличиваться за счет развития артритов; и, прежде всего, страдают суставы пальцев рук, чего также не было у Лукерьи. При склеродемии часто возникают нарушения со стороны легких, сердца, желудочно-кишечного тракта, развивается тугоухость и поражение глаз. У нашей больной, наоборот, было обострение слуха. Таким образом, у Лукерьи никаких данных за диагноз склеродермии нет.

Итак, на основании ретроспективного анализа болезни, а именно:

– прямой связи заболевания с травмой, которая не исключает повреждение поясничной области, в том числе, и надпочечников;

– наличия выраженного основного видимого симптома – характерной «металлической» «бронзовой» пигментация кожи (меланодермии) лица и рук;

– наличия резко выраженной адинамии и истощения

можно считать, что у главной героини рассказа И. А. Тургенева «Живые мощи» Лукерьи аддисонова болезнь, по имени английского врача–терапевта Томаса Аддисона (Addison Thomas, 1793–1860), в 1855 году впервые описавшего заболевание, позднее названное его именем. Эту дату (ввиду разночтения по разным источникам) мы приводим по авторскому библиографическому источнику: On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. L., 1855 = О конституциональных и местных последствиях заболевания супраренальных капсул. Лондон, 1855 [1].

Принимая во внимание приведенное выше замечание В.М. Когана–Ясного, более объективно было бы назвать рассматриваемую болезнь – болезнь Аддисона–Тургенева, так как рассказ «Живые мощи» в составе «Записок охотника» был опубликован И. С. Тургеневым в 1874 году, почти через 20 лет после описания болезни Т. Аддисоном.

Учитывая детальное литературное описание типичной клиники аддисоновой болезни у главной героини рассказа И. С. Тургенева «Живые мощи» предлагаем принять дополнительное ее название – «болезнь Лукерьи».

Результаты подробного ретроспективного анализа болезни литературного героя и дифференциального диагноза аддисоновой болезни со склеродермией могут представлять интерес для врачей, преподавателей и студентов медицинских учебных заведений, психологов и филологов.

Выводы

Таким образом, изучив анамнез, симптомы и течение болезни Лукерьи по рассказу И.С. Тургенева «Живые мощи» можно заключить, что версия о склеродермии несостоятельна. Диагноз болезни Лукерьи – аддисонова болезнь.

Литература

1. Зефирова Г. С., Зайратьянц В. Б. Аддисонова болезнь. Большая медицинская энциклопедия. Изд. 3-е. М.: Сов. энцикл., 1974. Т. 1. С. 69-72.

2. Богословский Н.В. Тургенев. 3-е изд. М.: Молодая гвардия, 1964. 416 с.

3. Гундаров И.А. Духовное неблагополучие и демографическая катастрофа.*Общественные науки и современность* 2001; (5): 58-65.

4. Воробьев А. И., Милевская Ю. Л. Кортизон. Большая медицинская энциклопедия. Изд. 3-е. М.: Сов. энцикл., 1979. Т. 11. С. 395-396.

5. Лихтенштейн Е.И. Помнить о больном: пособие по медицинской деонтологии. Киев: Вища школа, 1978. 176 с.

6. Гусева Н. Г., Копьева Т. Н., Михеев В. В., Ильина Н. А., Уварова Н. Н., Хомяков Ю. С., Шапошников О. К. Склеродермия Большая медицинская энциклопедия. Изд. 3-е. М.: Сов. энцикл., 1984. Т. 23. С. 373-382.

7. Солодовник В.Н. Загадочная Лукерья. Проблемы восприятия западной критикой "русской религиозной духовности" (на материале рассказа И. С. Тургенева "Живые мощи"). *Вестник Московского государственного областного университета*. *Серия: Русская филология* 2009; (2): 160-170.

8. Старовойтова М.Н. Поражение кожи при системной склеродермии. Научно–практическая ревматология *2010; (2): 83-86.* 9. Тверская С.С. Медицинский комментарий к рассказу И.С. Тургенева "Хорь и Калиныч". В сб. Школа и здоровье. Коломна: КГПИ, 2004. С. 28-35.

10. Тургенев И.С. Живые мощи. Записки охотника. М.: Художественная литература, 1984. С. 229-238.

11. Чумакова О.В., Гарусова Н.В. Философско-социологический анализ проблемы воспитания врача. *Вятский медицинский вестник* 2009; (1): 130.

12. Щербак Ю.Н. Путь к человеку (послесловие). В кн. Лихтенштейн Е.И. Помнить о больном: пособие по медицинской деонтологии. Киев: Вища школа, 1978. С. 155–174.

13. Яковцева А.Ф., Сорокина И.В., Гольева Н.В., Яковцева И.И. Литература и медицина.*Новости медицины и фармации* 2010; (17 (340)).

The Literary Description of Addison's Disease (From the Story by I. S. Turgenev "A Living Relic")

Tverskaya S.
PhD, Assistant Professor, Chair for Biomedical Disciplines

State University of social Sciences and Humanities, Kolomna, Russia

Corresponding Author: *Tverskaya Svetlana;* ***e-mail:*** *tverskaya40@yandex.ru*
Conflict of interest. *None declared.*
Funding. *The study had no sponsorship.*

Abstract

Retrospective diagnosis of disease of Lukerya, female protagonist of the story is Turgenev's "Living relic" from “A Sportsman's Sketches” series. The aim of the study is to clarify the diagnosis. Based on the acute onset of the disease, due to injury, the presence of "bronze" skin pigmentation, pronounced adynamia, exhaustion, Addison's disease is diagnosed. Given the detailed literary characteristics of the disease, it is proposed to name Addison's disease as "Addison–Turgenev's disease" and "Lukerya's disease".

Keywords: Turgenev, the story “Living relics”, Lukerya, Addison's disease, scleroderma

References

1. Zefirova G.S., Zajrat'yanc V.B. Addisonova bolezn' [Addison's disease]. In Bol'shaya medicinskaya ehnciklopediya [Great Medical Encyclopedia]. 3rd Ed. Moscow: Sovetskaya Enciclopedia, 1974. Vol. 1. P. 69-72. (In Russ.)

2. Bogoslovskij N. V. Turgenev. [Turgenev]. 3rd Ed. Moscow: Molodaya gvardiya, 1964. (In Russ.)

3. Gundarov I.A. Duhovnoe neblagopoluchie i demograficheskaya katastrofa. [Spiritual trouble and demographic catastrophe]. *Obshchestvennye nauki i sovremennost' [Social sciences and modernity]* 2001; (5): 58-65. (In Russ.)

4. Vorob'ev A.I., Milevskaya Yu.L. Kortizon [Cortisone] In Bol'shaya medicinskaya ehnciklopediya [Great Medical Encyclopedia]. 3rd Ed. Moscow: Sovetskaya Enciclopedia, 1979. Vol. 11. P. 395-396. (In Russ.)

5. Lihtenshtejn E.I. Pomnit' o bol'nom: posobie po medicinskoj deontologii. [Not to forget about sick person: a textbook on medical deontology]. Kiev: Vishcha shkola, 1978. (In Russ.)

6. Guseva N.G., Kop'eva T.N., Miheev V.V., Il'ina, N.N., Uvarova N.A., Homyakov Yu.S., Shaposhnikov O.K. Sklerodermiya [Scleroderma].] In Bol'shaya medicinskaya ehnciklopediya [Great Medical Encyclopedia]. 3rd Ed. Moscow: Sovetskaya Enciclopedia, 1984. Vol. 23. P. 373-382. (In Russ.)

7. Solodovnik V.N. Zagadochnaya Luker'ya. Problemy vospriyatiya zapadnoj kritikoj "russkoj religioznoj duhovnosti" (na materiale rasskaza I. S. Turgeneva "Zhivye moshchi"). [Mysterious Lukerya. Problems of perception by Western critics of "Russian religious spirituality" (on the material of the story "Living relics" by I. S. Turgenev)]. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo oblastnogo universiteta. Seriya: Russkaya filologiya [Bulletin of Moscow Region State University. Russian Philology series]* 2009; (2): 160-170. (In Russ.)

8. Starovojtova M.N. Porazhenie kozhi pri sistemnoj sklerodermii. [Skin lesions in systemic scleroderma]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Scientific and practical rheumatology]*2010; (2): 83-86. (In Russ.)

9. Tverskaya S.S. Medicinskij kommentarij k rasskazu I. S. Turgeneva "Hor' i Kalinych". [Medical commentary on the story of I.Turgenev "Horus and Kalinych"]. In Shkola i zdorov'e [School and health] Kolomna: KGPI, 2004. P. 28-35. (In Russ.)

10. Turgenev I.S. Zhivye moshchi. [Living relics]. In Zapiski ohotnika [A Sportsman's Sketches]. Moscow: Hudozhestvennaya literatura, 1984. P. 229-238. (In Russ.)

11. Chumakova O.V., Garusova N.V. Filosofsko-sociologicheskij analiz problemy vospitaniya vracha. [Philosophical and sociological analysis of the problem of educating a doctor]. *Vyatskij medicinskij vestnik [Vyatka medical bulletin]* 2009; (1): 130. (In Russ.)

12. Shcherbak Yu.N. Put' k cheloveku (posleslovie). [Path to man (afterword)]. In Lihtenshtejn E.I. Pomnit' o bol'nom: posobie po medicinskoj deontologii. [Not to forget about sick person: a textbook on medical deontology]. Kiev: Vishcha shkola, 1978. P.155-174. (In Russ.)

13. Yakovceva A.F., Sorokina I.V., Gol'eva N.V., Yakovceva I.I. Literatura i medicina. [Literature and medicine]. *Novosti mediciny i farmacii [News of medicine and pharmacy]*. 2010; (17 (340)). (In Russ.)