

№1
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

- Нафикова Г. А.
Лишение права заниматься врачебной деятельностью по решению суда вследствие причинения смерти по неосторожности 1
- Балабаева Е. А., Матросова Ю. В.
Сравнительный анализ фузионных резервов у детей со слабой и средней степенью миопии на фоне очковой и ортокератологической коррекции 12
- Украинец Р. В., Корнева Ю. С.
Кишечный микробиоценоз, синдром повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syndrome) и новый взгляд на патогенез и возможности профилактики известных заболеваний (обзор литературы) 20
- Ганцгорн Е. В., Насырова В. А., Шахбанов А. Ш., Алексеев А. Н.
Сердечно-сосудистая коморбидность и сахарный диабет (клинический случай) 34
- Литвинов А. С., Савин А. В., Кухтина А. А.
Долгосрочные перспективы внегочного персистирования коронавируса SARS-CoV-2 51
- Александрова Ж. Л., Шефер К. К.
Анатомо-рефракционные показатели глазного яблока у детей с миопической рефракцией 74
- Гришин С. М.
Актуальные проблемы в сфере оказания косметологических услуг 82
- Плавинский С. Л., Шабалкин П. И.
Экономическая эффективность интерферона гамма в лечении внебольничной пневмонии в условиях стационара 93
- Хасанова Г. Р., Хакимов Н. М., Аглиуллин Д. Р., Абдулаева Э. А.
Факторы риска развития центральной серозной хориоретинопатии. Систематический обзор и метаанализ 102
- Самкович Е. В., Панова И. Е.
Ультразвуковое исследование в режиме цветового доплеровского картирования в изучении кровоснабжения меланомы хориоидеи 125

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание
с открытым доступом

№ 1, 2020

Главный редактор

Данишевский К. Д. д.м.н., профессор

Редколлегия

Андрусенко А. А. к.м.н.

Атун Р. профессор, д-р MBBS MBA DIC FRCGP FFPN FRCP (США)

Барях Е. А. д.м.н.

Бобров А. Е. д.м.н.

Васильченко М. И. д.м.н.

Винонен М. MD PhD (Финляндия)

Власов В. В. д.м.н.

Гржибовский А. профессор MD MPhil Dr.Med (Норвегия)

Застрожин М. С. д.м.н.

Зубова Е. Ю. д.м.н.

МакКи М. профессор CBE MD DSc FMedSci (Великобритания)

Михайлов С. MChB; MRN; MSc (Великобритания)

Мокина Н. А. д.м.н., профессор

Мыльников А. Г. д.м.н.

Немцов А. В. д.м.н., профессор

Пережогин Л. О. д.м.н.

Переходов С. Н. д.м.н.

Петухов А. Е. к.фарм.н.

Плавинский С. Л. д.м.н., профессор

Платонов Д. Ю. д.м.н.

Родионов А. А. к.м.н.

Савчук С. А. д.х.н.

Тетенова Е. Ю. к.м.н.

Тульчинский Т. Г. MD MRN (Израиль)

Шабашов А. Е. к.м.н.

Шамов С. А. д.м.н.

Шахмарданов М. З. д.м.н., профессор

Ответственный секретарь редакции

Колгашкин А. Ю.

Председатель Редакционного совета

Стародубов В. И. академик РАН

Редакционный совет

Антонов Н. С. д.м.н., профессор

Белобородов В. Б. д.м.н., профессор

Бондарь И. В. д.м.н.

Боярский С. Г. к.м.н.

Брюн Е. А. д.м.н., профессор

Виноградов Н. А. д.м.н.

Газизова И. Р. д.м.н.

Гаспаришвили А. Т. к.философ.н.

Кошкина Е. А. д.м.н., профессор

Крупницкий Е. М. д.м.н., профессор

Лоскутов И. А. д.м.н.

Никифоров В. В. д.м.н.

Новиков Г. А. д.м.н.

Петров С. Ю. д.м.н.

Прокофьева В. И. д.фарм.н., профессор

Раменская Г. В. д.фарм.н., профессор

Садчикова Н. П. д.фарм.н., профессор

Сахарова Г. М. д.м.н., профессор

Татищев С. Ф. доцент, Университет Южной Калифорнии

Фролов М. Ю. к.м.н.

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

© Журнал «Медицина», 2020

Лишение права заниматься врачебной деятельностью по решению суда вследствие причинения смерти по неосторожности

Нафикова Г. А.

к.ю.н., доцент, кафедра уголовного права и процесса

Университет управления «ТИСБИ», Казань, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: *Нафикова Гульнара Айдаровна; e-mail: pravovoy-status.kzn@yandex.ru*

Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*

Конфликт интересов. *Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

Аннотация

Объектом предполагаемого внимания в исследовании являются сложившаяся в правовой сфере система отношений к противоправной профессиональной врачебной деятельности, связанной с причинением смерти по неосторожности. Предметом исследования являются закономерные связи между профессионализмом врача, его соответствием предъявляемым требованиям к осуществлению медицинской деятельности в результате причинения смерти по неосторожности. Проводится анализ понимания преступления вследствие причинения смерти по неосторожности через призму судебной и правоприменительной практики. Целью исследования, поставленной в статье, является рассмотрение противоречия между причинами лишения права заниматься врачебной деятельностью и подтверждением врачебного соответствия. Методологической основой исследования являются такие методы научного познания, как анализ, сравнительный метод, метод системного подхода. Комплексное и системное исследование проблем противоправной врачебной деятельности в современном обществе дало возможность сформулировать некоторые юридические конструкции, позволяющие минимизировать количество врачебных ошибок путем внесения изменений в действующее законодательство и выстроить правовые закономерности повтора преступлений со стороны врачей. Автором предлагается провести соответствие объективных взаимосвязей между причинением смерти по неосторожности и профессиональным соответствием. Предлагается проводить внеочередную врачебную аккредитацию лиц, к которым применена такая мера наказания, как лишение права заниматься врачебной деятельностью. Формулируя выводы, автор признает недопустимость нарушения биоэтических принципов, таких как не навреди (повторно), осужденными врачами, возвращающимися в профессию после завершения срока наказания. В связи с чем, проведение внеплановой аккредитации врача, после отбывания наказания в виде лишения права заниматься врачебной деятельностью, является честным, с точки зрения как профессиональной проверки знаний, так и выстраивания доверительных отношений между пациентом и врачом по поводу его профессионализма. Общая тенденция, которая должна, по мнению автора, сложиться в результате пересмотра некоторых положений по вопросам ведения списка практикующих врачей на основе базы данных для медицинских учреждений, а также повторная проверка профессионализма врача связана с целью минимизации некомпетентного оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: медицина, практика, смерть, неосторожность, вред, ошибка, врач, уголовное дело, разбирательство, суд

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-1-11

Для цитирования: Нафикова Г. А. Лишение права заниматься врачебной деятельностью по решению суда вследствие причинения смерти по неосторожности. *Медицина* 2020; 8(1): 1-11.

В современно развивающемся обществе, имеющем целью формирование стабильного социального государства, все более актуальными становятся вопросы усиления правовой базы, преодоления ошибок с учетом опыта и профессионализма в той или иной сфере, а также роли человека, его жизни и здоровья в социальных отношениях. Важное место в таких отношениях занимает сфера здравоохранения, где во взаимодействие вступают врач с его профессиональными знаниями и пациенты, обращающиеся за медицинской помощью. Глубокое изучение закономерностей врачебных ошибок в таких отношениях призвано способствовать созданию эффективного механизма преодоления пагубных последствий для пациента.

Проблемам причинения смерти по неосторожности со стороны врачей на сегодняшний день если и уделяется определенное внимание, то явно недостаточное. Не исследованы внутренние и внешние причинно-следственные связи причинения смерти врачами, о чем свидетельствует отсутствие официальной статистики Министерства здравоохранения РФ. В юридической литературе неоднократно предпринимались попытки понять причины и факты врачебных ошибок [4,3], так же как и дать определение самого понятия «врачебная ошибка» [6, с.10-14], не нашедшего отражения в действующем законодательстве.

В анализе врачебных ошибок, как сложного и многостороннего явления, акцентируется внимание лишь на противоправных действиях врача, нередко за рамками исследования остается углубленное изучение возможностей их минимизации. Отсюда плюрализм мнений, как со стороны законодателя, так и со стороны врачебного сообщества. Сложность в рассмотрении дел о врачебных ошибках заключается в разграничении добросовестного заблуждения врача и преступных действий, причиняющих пациенту смерть по неосторожности.

В русле научного освещения проблемы причинения смерти по неосторожности требуется достичь ясности, поскольку от этого зависит качество оказываемых медицинских услуг, лимит доверия со стороны пациентов ко всей системе здравоохранения, эффективность законодательных актов в сфере охраны здоровья граждан и правоприменительной деятельности с целью защиты прав пациентов и врачей.

Сфера применения мер уголовной ответственности в отношении врачей требует комплексного правового обеспечения, создания совершенных нормативных и ведомственных актов с целью предупреждения возможных негативных последствий в результате лечения.

Центральной идеей понимания преступления вследствие причинения смерти по неосторожности среди авторов звучит «наличие преступной небрежности в действиях медицинского работника» [7, с. 27-30] «убийство, совершенное как по небрежности, так и по легкомыслию» [2, с. 17-19], «ненадлежащее исполнение профессиональных обязанностей» [5] и т.д.

Поэтому важно найти в современном уголовном законодательстве положения, которые бы позволили преодолеть возможные заблуждения и определиться с логическими связками врачебной ошибки и наступления смерти по неосторожности.

Логика теоретического исследования позволяет сформировать возможные критерии применения мер ответственности к врачам при наступлении смерти пациента, а также выработать превентивные меры, предупреждающие деяния со стороны врачей.

Анализ уголовных дел по факту причинения смерти по неосторожности позволяет сделать вывод о том, что большая часть таких преступлений завершается судом применением основного и/или дополнительного вида наказания в виде лишения права заниматься профессиональной (врачебной) деятельностью.

Согласно статистическим данным Судебного Департамента при Верховном Суде России за 2018 год по главе 16 УК РФ наказание в виде лишения права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью, в качестве дополнительного наказания, было назначено в 804 случаях. «Иные посягательства на жизнь» по ст. ст. 106-110.2 назначены в 71 случае. Число осужденных по статье 109 УК РФ составило по части 1 – 855 человек, по части 2 – 151 человек.

В контексте проводимых реформ непрерывного медицинского образования и сертификации (аккредитации) врачей приходим к обоснованному выводу о необходимости внеочередной врачебной аккредитации, даже в случае, если его сертификат является действующим на момент истечения срока приговора о лишении права заниматься врачебной деятельностью.

Врач отстраняется от практического осуществления своих профессиональных обязанностей, что непосредственным образом влияет на его компетентность. За это время меняются и технологии, а порой и методы лечения.

Главная задача, решаемая в вопросах компетентности врача, заключается в определении компонентов клинической компетентности. Если обратиться к этимологии слова «компетентность», оно имеет латинские корни и означает с *лат.* *competens* – «соответствующий». «Компетентность личности имеет определенную структуру, компоненты которой связаны со способностью человека решать различные проблемы в повседневной, профессиональной или социальной жизни» [10].

На доктринальном уровне в Докладе Федерального совета США по образованию в области внутренней медицины выделены три группы ценностей: гуманизм, профессионализм и этика. Под профессионализмом в этом документе подразумевается приверженность к постоянному обучению, а также к пониманию различий научно обоснованных знаний и личного опыта.

Действительно, профессионализм в деятельности врача – один из важных критериев оказания медицинской помощи. На наш взгляд, именно переоценка собственных знаний и опыта приводят к смертельным исходам.

Такому суждению вполне соответствуют материалы практики. Приговором Ленинского районного суда города Санкт-Петербург суда по ч. 2 ст. 109 УК РФ суд признал доказанным, что С.Е.И. совершила причинение смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей. Она, являясь врачом-неврологом действуя по неосторожности в форме небрежности при выполнении назначенной М.А.Г. эпидуральной блокады с введением анестезирующего вещества – 2% лидокаина (в объеме 8 мл) в эпидуральное пространство для лечения имевшейся у последней радикулопатии, ненадлежащим образом исполнила свои вышеуказанные профессиональные обязанности, причинив по неосторожности смерть потерпевшей. Из материалов дела следует, что врач не убедилась в безопасности выполняемых ею медицинских манипуляций, введя раствор местного анестетика в кровеносные сосуды или в субдуральное пространство; не осуществляла мониторинг состояния пациентки, а именно артериального давления, частоты сердечных сокращений, пульсоксиметрии, что привело к несвоевременной диагностике критического состояния; выполняла эпидуральную блокаду в условиях процедурного кабинета, а не в помещении, где имеется оборудование, необходимое для оказания реанимационной помощи (аппарат ИВЛ, дефибриллятор и пр.) при внезапном возникновении остановки кровообращения, следствием чего явилось непроведение реанимационных мероприятий при развитии критического состояния; при выполнении эпидуральной блокады отсутствовал венозный доступ, наличие которого является обязательным при выполнении нейроаксиальных блокад, на случай возникновения ситуаций, требующих немедленного внутривенного введения лекарственных средств, следствием чего явилась невозможность внутривенного введения лекарственных препаратов при возникновении критического состояния.

Патологическое действие лидокаина привело к развитию тяжелой постгипоксической энцефалопатии и остановке сердца у потерпевшей.

Отсутствие анестезиолога-реаниматолога, предусмотренного правилами проведения подобных манипуляций, и отсутствие своевременных реанимационных мероприятий привели к гипоксическому повреждению головного мозга и смерти пациента.

Необходимым является адекватное восприятие последствий со стороны врача, оценка манипуляций, которые могут привести к летальному исходу у пациента. Достижимым это окажется, прежде всего, при условии системного подхода к предотвращению подобных ошибок, повышению безопасности проводимых процедур, соблюдению порядка оказания медицинской помощи, соблюдению всех стандартов медицинской помощи, которые обязательны для исполнения.

В приведенном примере суд признал невозможным сохранение за подсудимой права заниматься врачебной деятельностью, и, с учетом характера и высокой общественной опасности совершенного преступления, лишил ее права заниматься врачебной деятельностью на максимальный срок, предусмотренный ч. 2 ст. 47 УК РФ.

В другом примере Х.В.М. признан виновным в причинении смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей. Преступление совершено в г. Ульяновск. Судом в приговоре верно указано, что выводы экспертиз в части невозможности установления прямой причинно-следственной связи с наступлением смерти, не могли быть признаны достоверными, поскольку выводы экспертиз об этом и показания обвиняемого опровергаются совокупностью исследованных судом доказательств, в том числе заключением повторной комиссионной судебно-медицинской экспертизы, разъяснениями экспертов, оснований не доверять которым не имеется.

При таких обстоятельствах действия Х.В.М. судом правильно квалифицированы по ч. 2 ст. 109 УК РФ – причинение смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения лицом своих профессиональных обязанностей. Исходя из совокупности всех установленных по делу фактических обстоятельств, в том числе, связанных с событиями совершенного преступления, суд пришел к обоснованному выводу о необходимости назначения Х.В.М. дополнительного наказания в виде лишения права заниматься врачебной деятельностью, связанной с оказанием медицинской помощи при ведении родов у женщин [9].

Еще в одном деле приговором Люберецкого городского суда установлено, что осужденный М.А. на основании приказа генерального директора был назначен на должность врача-колопроктолога медицинского центра, и в рамках договора возмездного оказания медицинских услуг, заключенного между пациентом Т.П. и исполнителем в лице генерального директора М.Х., в ходе оказания медицинской услуги по проведению операции Т.П., врач-колопроктолог М.А. не убедившись в правильности применяемых методов оказания медицинской помощи пациенту Т.П., допустил грубые дефекты при проведении анестезии, что привело к развитию угрожающего для жизни состояния – острой сердечно-сосудистой недостаточности тяжелой степени, в результате чего наступила смерть пациента Т.П. в операционном кабинете.

Наказание было назначено по ч. 2 ст. 109 УК РФ в виде ограничения свободы до 1 года 9 месяцев, с установленными в приговоре ограничениями, а также дополнительное наказание в виде лишения права заниматься врачебной деятельностью – до 2-х лет.

Лишение заниматься определенной деятельностью может выражаться в запрещении заниматься как профессиональной, так и иной деятельностью. Как указывается в Постановлении Пленума Верховного Суда РФ от 22.12.2015 N 58 «О практике назначения судами Российской Федерации уголовного наказания» в приговоре следует

конкретизировать вид такой деятельности: педагогическая, врачебная, управление транспортом и т.д.

Вышеприведенные суждения вполне можно расценить как реноме правоприменителя через призму законодателя, если отбросить некоторые контроверзы относительно понимания врачебной деятельности, которая, по сути, терминологически не отражена в законодательстве. Можно прибегнуть к деспециализации терминов, и принять проникновение термина «врачебная деятельность» в сферу юридического функционирования судов в общеязыковом употреблении.

Однако, на наш взгляд, недооценка, а также переоценка правоприменительных механизмов может привести к отрицательному эффекту, отстраняя врача на год или два совсем от медицинской деятельности. Необходимым является нахождение баланса, как в терминологическом применении понятия «лишение права заниматься врачебной деятельностью» судами, так и в применении данного наказания по отношению к врачам.

Понятие медицинской деятельности дается в Федеральном законе от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а перечень работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность изложены в Постановлении Правительства РФ от 16.04.2012 N 291 «О лицензировании медицинской деятельности». Перечисленные в Постановлении Правительства виды медицинской деятельности подлежат обязательному лицензированию.

Обязательным документом для признания квалификации врача соответствующей всем нормам законодательства является не только диплом, но и до недавней реформы сертификат врача-специалиста. Такие документы выдаются соответствующим учебным заведением сроком на 5 лет. Нужно понимать, что сертификат выдается по конкретной врачебной специальности (офтальмология, неврология, стоматология, терапевтическая стоматология, ортодонтия, ортопедическая стоматология), а потому осуществление медицинской практики ограничено такой специальностью. И даже в случае, когда специальности смежные и у врача есть фактическая квалификация (например «стоматология» и «терапевтическая стоматология») такая практика будет законной только при наличии соответствующего документа.

В том же Постановлении Пленума Верховного Суда РФ от 22.12.2015 N 58 судам рекомендовано при назначении дополнительного наказания в виде лишения права заниматься определенной деятельностью обсуждать вопрос о целесообразности его применения в отношении лица, для которого соответствующая деятельность связана с его единственной профессией.

Представленная конструкция имеет, без сомнения, социальную направленность. Ведь лишенный права заниматься врачебной деятельностью врач даже за короткий срок

теряет профессиональные навыки. В случае с врачебной деятельностью необходим постоянный профессиональный рост и освоение новых методик в медицинской области.

По сути, трактовка Пленума Верховного суда является легализованным выходом из сложившейся ситуации, так как необходимость конкретизировать соответствующий вид врачебной деятельности в приговоре призвана детализировать именно ту сферу врачебной специальности, по которой врач сертифицирован.

До 1 января 2016 года допуском к профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников являлась процедура сертификации специалиста. С 1 января 2016 года внедряется новая процедура допуска к профессиональной деятельности – аккредитация специалиста.

Переподготовка врачей, лишенных права заниматься определенной деятельностью, по которой они были осуждены, в силу объективной нехватки врачей и утраты профессиональных навыков, могла бы стать вариантом решения проблем. Например, врач-педиатр может переобучиться на врача-диетолога и работать в фитнес-центре или санатории, или на медицинского психолога, не уходя из профессии, но выбрав менее опасную, с точки зрения совершения врачебных ошибок, специальность.

Согласно Номенклатуре должностей медицинских работников и фармацевтических работников [8], к числу медицинских работников отнесены врач-методист, врач-статистик, врач-лаборант (биолог), медицинский регистратор и другие лица, трудовая сфера которых находится за пределами непосредственного оказания медицинской помощи.

В конечном счете, это позволило бы оставить осужденного врача в здравоохранении, используя адекватные санкции, призванные применить превентивно-поощрительные меры, с целью исключить подобные ошибки после завершения срока наказания.

Сознательным, с точки зрения законодателя, явилось бы создание на федеральном уровне списка действующих практикующих врачей, дабы исключить возможность приема на работу и допуска к врачебной деятельности тех врачей, которые лишены права заниматься врачебной деятельностью по решению суда. Каждый случай осуждения судом должен быть зарегистрирован и внесен в базу данных.

Как показывает опыт США, данная система фиксации судебных и досудебных дел эффективно работает, обобщая данные лицензирующим органом.

Возможно, эта информация могла бы быть доступной исключительно в целях информирования медицинских организаций, принимающих на работу врачей, исключая доступ к ней пациентов.

Следует согласиться со словами президента Общероссийской общественной организации «Лига защитников пациентов» А.В. Саверского о том, что «регулировать деятельность целой профессии уголовным кодексом – это нонсенс» [1]. Целесообразнее разграничить, как во всем мире, тяжесть причиняемых последствий от непрофессионализма врача, и ввести административную ответственность с предъявлением гражданских исков в рамках страхования ответственности врачей, оставив уголовную ответственность исключительно за тяжкие последствия в виде пожизненного лишения врачебной лицензии.

Многочисленные примеры судебной практики свидетельствуют о том, что врач, привлеченный к ответственности, допускает профессиональную ошибку в своей деятельности. К примеру «техника проведения «эпидуральной блокады» не соответствовала методике ее проведения в связи с тем, что в процедурном кабинете не имелось реанимационного оснащения для незамедлительной борьбы с возможными последствиями патологического действия лидокаина».

В рамках разбирательства уголовных дел о ненадлежащем исполнении медицинскими работниками профессиональных обязанностей проводятся судебно-медицинские экспертизы. И по смыслу закона, под ненадлежащим исполнением профессиональных обязанностей виновным понимается поведение лица, полностью или частично не соответствующее официальным требованиям или предписаниям, предъявляемым к лицу, в результате чего наступает смерть потерпевшего. Эта ситуация в главных моментах обусловлена утратой профессиональных навыков или недостаточной квалификацией.

С определенных позиций, вопрос переподготовки осужденных врачей, в рамках реализации приоритетных направлений сферы здравоохранения в стране по сохранению врачей в профессии, на период лишения права заниматься врачебной деятельностью является возможным выходом. Осуществление дальнейшего допуска врача через процедуру повторной внеплановой аккредитации, после завершения срока наказания, является законодательно обоснованным, ведь решением суда врач признается совершившим преступление, выразившееся в ошибочной диагностике, в ошибках (дефектах) в оказании медицинской помощи, в противоправных деяниях, идущих порой вразрез с установленными порядками и стандартами оказания медицинской помощи. Все это приводит к пагубным последствиям для пациента.

Данная модель повторного контроля со стороны аккредитационных комиссий, создаваемых из представителей органов управления здравоохранением, явилась бы превентивной мерой, исключающей повторение подобных ошибок со стороны врача. Приводимые меры коррелируются с биоэтическими принципами: не навреди; делай благо; принципом справедливости; уважением автономии пациента, лежащими в основе сложной системы обеспечения здоровья народонаселения.

Таким образом, феномен социальной интеракции, при доминировании врача, как профессионала, в процессе лечения пациента, выражается в утраченном доверии к

профессиональному соответствию лица требованиям, предъявляемым к осуществляемой медицинской деятельности и требует системного комплексного подхода в восстановлении доверительных связей, складывающихся в медицинской сфере между пациентом и врачом, соотносимыми с действиями не только в настоящем, но и в прошлом и в будущем.

Список литературы

1. Белая халатность: в России растёт количество уголовных дел по факту врачебных ошибок. URL: <https://russian.rt.com/russia/article/617505-sk-statistika-vrachebniye-oshibki>
2. Венев Д.А. Судебно-медицинская экспертиза причинения смерти по неосторожности вследствие ненадлежащего исполнения медицинским работником своих профессиональных обязанностей. *Медицинское право* 2015; (4): 17-19.
3. Гайворонская О. Увольнение врачей за ошибки: анализ споров. *Трудовое право* 2018; (10): 85-96.
4. Гарипова И.И. Врачебная ошибка: причины, доказательства, факты. Научные труды. Российская академия юридических наук. Выпуск 16. Том 2. М.: Юрист, 2016. С. 41-46.
5. Дорогин Д.А. Обстоятельства, исключающие уголовную ответственность: правовые позиции судебных органов: монография. М.: РГУП, 2017. 230 с.
6. Каменева З.В. Интерпретационные риски в медицинской деятельности. *Адвокат* 2015; (11): 10-14.
7. Кожухарик Д.Н., Савин П.Т. Причинение смерти по неосторожности с квалифицирующими признаками. *Российский следователь* 2018; (1): 27-30.
8. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1183н (ред. от 01.08.2014) "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников" (Зарегистрировано в Минюсте России 18.03.2013 N 27723) *Российская газета* 2013; (65).
9. Ульяновский областной суд. URL: http://ulobljud.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=192&Itemid=63&idCard=66044
10. Компетентность. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Компетентность>

Deprivation of the Right to Engage in Medical Activities by a Court Decision Due to Causing Death by Negligence

Nafikova G. A.

PhD (Law), Associate Professor, Chair for Criminal Law and Process

TISBI University of Management, Kazan, Russian Federation

Corresponding author: Nafikova Gulnara Idarovna; **e-mail:** pravovoy-status.kzn@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The object of the study is established system of attitudes in the legal sector to the unlawful professional medical activities associated with the infliction of death by negligence. The subject of the study are relations between the professional level of a doctor, his conformity with the requirements for the implementation of medical activities in case of patient's death by negligence. Death by negligence cases are analyzed from the standpoint of judicial and law enforcement practice. The purpose of the study, as set out in the article, is to consider the contradiction between the causes of deprivation of the right to engage in medical activity and confirmation of medical professional compliance. The methodological basis of the research are analysis, comparative method, method of systematic approach. A comprehensive and systematic study of the problems of unlawful medical activity in modern society has made it possible to formulate some legal constructs minimizing the number of medical errors by making changes to the current legislation and to build legal patterns of repetition of crimes committed by doctors. The author proposes to match the objective relationships between causing death by negligence and professional compliance. It is proposed to carry out extraordinary medical accreditation of persons to whom such a penalty as deprivation of the right to engage in medical activities is applied. Formulating conclusions, the author admits the inadmissibility of re-violation of bioethical principles, such as "do no harm", by convicted doctors returning to the profession after the end of the sentence. In this connection, the unscheduled accreditation of a doctor, after serving a sentence in the form of deprivation of the right to engage in medical activities, is fair both from the point of view of professional knowledge check and building trust between the patient and the doctor concerning the latter professional skills. The general trend to minimize incompetent medical care, should, in the author's view, result in revision of some provisions on the management of the list of practitioners in the database for health institutions, as well as re-checking the professional level of a doctor.

Keywords: medicine, practice, death, negligence, harm, error, doctor, criminal case, trial, court

References

1. Belaya halatnost': v Rossii rastyot kolichestvo ugovnyh del po faktu vrachebnyh oshibok [White negligence: in Russia the number of criminal cases on the fact of medical errors is growing]. URL: <https://russian.rt.com/russia/article/617505-sk-statistika-vrachebniye-oshibki> (In Russ.)
2. Venev D.A. Sudebno-medicinskaya ekspertiza prichineniya smerti po neostorozhnosti vsledstvie nenadlezhazhchego ispolneniya medicinskim rabotnikom svoih professional'nyh obyazannostej [Forensic medical examination of death by negligence due to improper performance of professional duties by health professional]. *Medicinskoe parvo [Medical Law]* 2015; (4): 17-19. (In Russ.)
3. Gajvoronskaya O. Uvol'nenie vrachej za oshibki: analiz sporov [Discharge of doctors due to mistakes: dispute analysis]. *Trudovoe parvo [Labor Law]* 2018; (10): 85-96. (In Russ.)
4. Garipova I.I. Vrachebnaya oshibka: prichiny, dokazatel'stva, fakty. Nauchnye trudy. Rossijskaya akademiya yuridicheskikh nauk. Vypusk 16. Tom 2. [Medical error: reasons, evidence, facts. Scientific works. Russian Academy of Law. Iss. 16. Vol. 2]. Moscow: Yurist, 2016: 41-46. (In Russ.)
5. Dorogin D.A. Obstoyatel'stva, isklyuchayushchie ugovnuyu otvetstvennost': pravovye pozicii sudebnyh organov: monografiya [Criminal liability circumstances: legal position of the judiciary: monograph]. Moscow: RGUP, 2017. (In Russ.)
6. Kameneva Z.V. Interpretacionnye riski v medicinskoj deyatel'nosti [Interpretative risks in medical activities]. *Advokat [Lawyer]* 2015; (11): 10-14. (In Russ.)
7. Kozhuharik D.N., Savin P.T. Prichinenie smerti po neostorozhnosti s kvalificiruyushchimi priznakami [Inadvertent death with qualifying symptoms]. *Rossijskij sledovatel' [Russian Investigator]* 2018; (1): 27-30. (In Russ.)
8. Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.12.2012 N 1183n (red. ot 01.08.2014) "Ob utverzhdenii Nomenklatury dolzhnostej medicinskih rabotnikov i farmacevticheskikh rabotnikov" (Zaregistrirvano v Minyuste Rossii 18.03.2013 N 27723)

[Order of the Ministry of Health of Russia dated 20.12.2012 N 1183n (as amended on 08.08.2014) "On approval of the Nomenclature of the posts of medical workers and pharmaceutical workers" (Registered in the Ministry of Justice of Russia on March 18, 2013 N 27723)]. *Rossijskaya gazeta* 2013; (65). (In Russ.)

9. Uljanovsky oblastnoi sud [Uljanovsk Regional Court]. URL: http://uloblsud.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=192&Itemid=63&idCard=66044 (In Russ.)

10. Kompetentnost' [Competence]. URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Kompetentnost'> (In Russ.)

Сравнительный анализ фузионных резервов у детей со слабой и средней степенью миопии на фоне очковой и ортокератологической коррекции

Балабаева Е. А.

врач-офтальмолог

Матросова Ю. В.

к.м.н., зав. детским отделением

Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Рассказовское шоссе, д. 1, Тамбов, Российская Федерация, 392000

Автор для корреспонденции: Балабаева Екатерина Алексеевна; **e-mail:** naukatmb@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Бинокулярное зрение благодаря фузии обеспечивает восприятие объекта как целого. Слабость фузионных механизмов может послужить причиной астенопических жалоб, снижением работоспособности и ограничений в профессиональной деятельности. Основной качественной характеристикой бинокулярного зрения является глубинное, стереоскопическое зрение. Изменение фузионных резервов у детей в зависимости от степени миопии и метода коррекции изучено недостаточно. В статье проводили сравнительный анализ фузионных резервов у детей со слабой и средней степенью миопии на фоне очковой коррекции и коррекцией ортокератологическими линзами. Исследование включало 140 человек, которые были разделены на 4 равные группы по 35 человек: в первую группу вошли пациенты с миопией слабой степени на фоне очковой коррекции; во вторую группу с миопией средней степени на фоне очковой коррекции; третья группа – миопия слабой степени на фоне ОКЛ; четвертая группа – миопия средней степени на фоне ОКЛ. В данных группах проводилось определение положительных и отрицательных фузионных резервов на синоптофоре (синоптископ L-2510NB). Отмечено улучшение фузионных резервов в результате ношения ортокератологических линз у пациентов с миопией слабой и средней степенью, что сопровождается улучшением качества зрения и снижением астенопических жалоб.

Ключевые слова: миопия, фузионные резервы, бинокулярное зрение, ортокератологическая коррекция, очковая коррекция

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-12-19

Для цитирования: Балабаева Е. А., Матросова Ю. В. Сравнительный анализ фузионных резервов у детей со слабой и средней степенью миопии на фоне очковой и ортокератологической коррекции. *Медицина* 2020; 8(1): 12-19.

Актуальность исследования

Бинокулярное зрение благодаря фузии (слиянию зрительных образов, возникающих отдельно в каждом глазу) обеспечивает восприятие объекта как целого. Такое восприятие возможно лишь при попадании изображения на идентичные участки сетчаток обоих глаз. В случае попадания изображения на неидентичные, диспаратные участки сетчаток,

возникает двоение – диплопия. Успешная фузия завершается формированием единого бинокулярного объемно-пространственного видимого образа рассматриваемого объекта. Слабость фузионных механизмов может послужить причиной астенопических жалоб, снижением работоспособности и ограничений в профессиональной деятельности. Качество фузии и состояние корреспонденции сетчаток являются сенсорной базой бинокулярного зрения [2,3].

Для количественной оценки фузионных способностей используют несколько показателей, в том числе – фузионные резервы, которые позволяют судить о том, сколь успешно человек может сохранять достигнутое состояние фузии в условиях рассогласования аккомодации и вергенции [9].

Баланс глазодвигательных мышц обеспечивает адекватное бинокулярное зрение и слияние изображений. При дисбалансе возникает гетерофория. Причинами декомпенсации являются сниженные фузионные резервы. Экзофория часто встречается у пациентов с миопией, и зачастую, декомпенсируется при прогрессировании миопии. Этот возникающий дисбаланс в глазодвигательной системе может сопровождаться дискомфортом, диплопией, астенопическими жалобами [6,13].

С каждым годом количество пациентов с аметропией увеличивается, на миопию приходится подавляющее большинство случаев. При этом возраст начала заболевания уменьшается, что делает изучение причин данной патологии, методов ее лечения и последствий наиболее актуальным. Приблизительно 1,6 млрд. человек во всем мире страдают аномалиями рефракции. [14].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в России миопия также является одним из самых распространенных заболеваний глаз. Около 40% населения России (из 147 млн человек) страдает этим недугом. Миопия чаще других заболеваний встречается среди российских школьников (16,2%). [15].

Учитывая высокую степень напряжения зрительной системы в период школьного обучения, состояние бинокулярного зрения детей следует регулярно контролировать и при необходимости корректировать. Для полной характеристики функционального состояния и развития бинокулярных механизмов необходимо оценивать множество показателей, в том числе и фузионные резервы. Фузионные резервы отражают способность зрительной системы сохранить единый бинокулярный образ объекта в условиях рассогласования аккомодации и вергенции. [4, 12]

Однако, изменение фузионных резервов у детей, в зависимости от степени миопии, и метода коррекции изучено недостаточно, что и послужило целью нашего исследования.

Цель исследования

Произвести сравнительный анализ фузионных резервов у детей со слабой и средней степенью миопии на фоне очковой коррекции и коррекции ортокератологическими линзами.

Материал и методы исследования

Обследовано 140 человек, из них 98 девочек, 42 мальчика. Средний возраст составил $13,1 \pm 1,9$ лет.

Пациенты были разделены на 4 равные группы по 35 человек: в первую группу вошли пациенты с миопией слабой степени на фоне очковой коррекции; во вторую группу с миопией средней степени на фоне очковой коррекции; третья группа – миопия слабой степени на фоне ОКЛ; четвертая группа – миопия средней степени на фоне ОКЛ. Пациенты проходили стандартное клиническое обследование: визометрию, биомикроскопию, биометрию, рефрактометрию, офтальмоскопию, определение характера зрения (табл. 1). При исследовании характера зрения использовали метод цветовой гаплоскопии: перед правым глазом пациента красный фильтр, перед левым – зеленый, после чего испытуемый смотрел на экран с четырьмя объектами: круг красного цвета, два зеленого цвета и один белый круг. При бинокулярном характере зрения пациент видел 4 объекта, причем белый круг мог быть зеленого или красного цвета, в зависимости от доминирования правого и левого зрительных каналов.

Данные клинического обследования в зависимости от степени миопии и метода коррекции представлены в таблице 1.

Таблица 1. Данные клинического обследования в зависимости от степени миопии и метода коррекции

Группа	Степень и метод лечения	Острота зрения с коррекцией	Средняя рефракция глаза	Средняя аксиальная длина глаза	Характер зрения
1-ая	Миопия сл.ст.очки	$0,93 \pm 0,08$	$-1,75 \pm 0,5$	$24,25 \pm 0,5$	Бинокулярный
2-ая	Миопия ср.ст.очки	$0,94 \pm 0,07$	$-4,25 \pm 0,25$	$25,70 \pm 0,25$	Бинокулярный
3-ья	Миопия сл.ст.ОКЛ	$0,91 \pm 0,05$	$-1,5 \pm 0,5$	$24,20 \pm 0,5$	Бинокулярный
4-ая	Миопия ср.ст.ОКЛ	$0,95 \pm 0,06$	$-4,75 \pm 0,25$	$25,70 \pm 0,25$	Бинокулярный

Измерение фузионных резервов проводилось при помощи синоптофора (синоптископ L-2510NB) – прибора, имеющего отдельные оптические каналы для предъявления тест-объектов (ТО) каждому глазу, с возможностью изменения угла между этими каналами [9]. Если пациент видит слившийся объект, определяли резервы слияния (фузионные резервы). При смещении окуляров подсчитывали деления на шкале синоптофора. Пациент должен удерживать картинку целой и сообщить, когда она раздвоится. Исследовали положительные и отрицательные фузионные резервы. Полученные результаты сравнивались с нормальными значениями, приведенные в различных источниках, а также между выделенными группами. [6].

Исследование проводилось не ранее, чем через месяц с момента подбора и регулярного ношения средств оптической коррекции.

Фузионные резервы, количественно характеризующие ширину, или амплитуду фузии, составляют в норме для конвергенции 30-50°, для дивергенции 5-8°; для вертикальной асимметрии 3-6°; для торзионной вергенции 12-20° [7].

Статистическая обработка экспериментальных данных осуществлялась с помощью пакета программ «Statistica 10.0». Так как распределение признаков отличалось от нормального, при сравнении групп использовали непараметрический метод – критерий Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов отмечен бинокулярный характер зрения, что обеспечивается высокой остротой зрения со средствами оптической коррекции и сохранным фузионным резервом.

Значения фузионных резервов в зависимости от степени миопии на фоне очковой и ортокератологической коррекции представлены в таблице 2.

Между слабой и средней степенью миопии различий фузионных резервов не выявлено. Но при сравнении групп пациентов с миопией слабой степени в зависимости от коррекции получены статистически значимые различия отрицательных фузионных резервов ($p=0,032$). Выявлено, что у пациентов данной группы на фоне очковой коррекции отрицательные фузионные резервы ($-4,55 \pm 1,58$) достоверно ниже в сравнении с группой пациентов на фоне ОК-коррекции ($-5,33 \pm 1,55$). С другой стороны, в этих группах не выявлено значимых различий положительных фузионных резервов, хотя у пациентов с ОК-коррекцией они оказались выше ($18,03 \pm 7,87$) по сравнению с очковой коррекцией ($16,30 \pm 7,05$).

Таблица 2. Фузионные резервы у пациентов со слабой и средней степенью миопии на фоне очковой и ортокератологической коррекции

Группа	Фузионный резерв (норма)	Стандартное отклонение ($X \pm \sigma$)	Уровень значимости различия очков и ОКЛ
1-ая (миопия сл. ст. очки)	-5°-8°	-4,55±1,58	Z=2,14* p=0,032
2-ая (миопия сл. ст. окл)		-5,33±1,55	
1-ая (миопия сл. ст. очки)	+30°+50°	16,30±7,05	Z=0,85 p=0,394
2-ая (миопия сл. ст. окл)		18,03±7,87	
3-я (миопия ср. ст. очки)	-5°-8°	-4,64±2,04	Z=2,06* p=0,039
4-я (миопия ср. ст. окл)		-5,30±1,78	
3-я (миопия ср. ст. очки)	+30°+50°	16,58±8,01	Z=0,28 p=0,776
4-ая (миопия ср. ст. окл)		16,91±6,48	

*-различия достоверны

При сравнении групп пациентов с миопией средней степени на фоне очковой и ОК-коррекции выявлены также статистически значимые различия отрицательных фузионных резервов ($p=0,039$). У пациентов данной группы с очковой коррекцией отрицательные резервы ($-4,64 \pm 2,04$) ниже, чем в группе с ОК-коррекцией ($-5,30 \pm 1,78$). Статистически значимых различий положительных фузионных резервов в данных группах не выявлено. Это объясняется тем, что при использовании ОК-линз за счет изменения формы профиля роговицы с уплощением ее оптической и выпячиванием параоптической зоны формируется относительная периферическая миопия. В центральной зоне изображение фокусируется на сетчатке, а на периферии (в горизонтальном и вертикальном меридианах) – спереди от сетчатки [8]. Доказано, что у пациентов, пользующихся ОКЛ происходит повышение функциональных показателей аккомодации (запасы и объем аккомодации, объективный аккомодационный ответ), а также сила аккомодационного ответа, которая позволяет аккомодационной функции обеспечивать точную фокусировку изображения на сетчатке, что является важным условием для бинокулярного зрения [5]. Известно, что аккомодация тесно связана с конвергенцией. При миопии из-за ослабления аккомодационной способности для четкого видения объекта требуется большее усилие цилиарной мышцы, чем при других видах рефракции; больший стимул к аккомодации вызывает и больший стимул к конвергенции, вследствие этого на одну диоптрию напряжения аккомодации приходится больший угол сведения зрительных линий, чем при эмметропии. При чтении без коррекции аккомодации при миопии вообще не используется, для поддержаний нормальных отношений между аккомодацией и конвергенцией необходима большая степень сведения зрительных линий на единицу

аккомодационного усилия. При усилении миопии бинокулярная фиксация осуществляется в основном за счет фузионной конвергенции [1,11].

Возможно, улучшение аккомодации приводит и к улучшению конвергенции, тем самым повышая фузионные резервы [10].

Таким образом, слабость фузионных механизмов может послужить причиной появления астенопических явлений, пониженной работоспособности, проявлении экзофории, ее субкомпенсации, либо декомпенсации. Результаты анализа показали улучшение фузионных резервов на фоне ношения ортокератологических линз, тем самым свидетельствуя эффективность данного метода коррекции.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии достоверно значимых различий в показателях отрицательных фузионных резервов у пациентов, пользующихся очковой и контактной коррекцией. Отмечено улучшение фузионных резервов в результате ношения ортокератологических линз у пациентов с миопией слабой и средней степени, что сопровождается улучшением качества зрения и снижением астенопических жалоб, тем самым подтверждается наличие взаимосвязи между аккомодацией и конвергенцией и возможность коррекции одной функции под влиянием улучшения другой.

Список литературы

1. Аветисов Э.С. Близорукость. М.: Медицина, 1999. 288 с.
2. Белозеров А.Е. Компьютерные методы функциональной диагностики и лечения в детской офтальмологии. Зрительные функции и их коррекция у детей. М.: Медицина, 2005. С. 268-309.
3. Васильева Н.Н., Рожкова Г.И., Белозеров А.Е. Возрастная динамика остроты стереозрения у школьников. *Сенсорные системы* 2010; 24(3): 179-187.
4. Васильева Н.Н. Возрастная динамика фузионных резервов у мальчиков и девочек в период от 5 до 16 лет. *Вестник ЧГПУ им. И.Я. Яковлева* 2010; 65(1): 20-25.
5. Всемирная организация здравоохранения. Информационные бюллетени. Нарушение зрения и слепота. 2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment> (дата обращения: 15.08.2019).
6. Заксенвегер Р. Аномалии стереоскопического зрения при косоглазии и их лечение. М.: Медгиз, 1963. 100 с.
7. Игнатъев С.А., Шаповалов С.Л., Милявская Т.И., Корнюшина Т.А. Бинокулярные функции при аметропиях. М.: "МИК", 2014. 175 с.

8. Матросова Ю.В. Влияние ортокератологических линз на функцию аккомодационного аппарата и стабильность слезной пленки у детей и подростков с миопией. *Вестник Оренбургского государственного университета* 2013; (4): 167-169.
9. Матросова Ю.В., Халеева Д.В. Сравнительная оценка эффективности ортокератологии и склеропластики в торможении прогрессирования миопии. *Вестник Тамбовского университета* 2015; 20(3): 639-641.
10. Матросова Ю.В. Клинико-функциональные показатели при ортокератологической коррекции миопии. *Вестник Тамбовского университета* 2016; 21(4): 1613-1617.
11. Матросова Ю.В., Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения близорукости. *Российская детская офтальмология* 2014; (4): 40.
12. Розенблюм Ю.З. Оптометрия. СПб.: Гиппократ, 1996. 320 с.
13. Almubrad T. Statistical stereo-acuity in Saudi children. *Clin. Exp. Optom.* 2006; 89(3): 159-199.
14. Cooper J., Feldman J., Medlin D. Comparing stereoscopic performance of children using Titmus, TNO, and Randot stereo tests. *J. Am. Optom. Assoc.* 1979; 50(7): 821-825.
15. Kedir J., Grima A. Prevalence of Refractive Error and Visual Impairment Among Rural School-Age Children of Goro District, Gurage Zone, Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2014; 24(4): 353-358.

The comparative analysis of fusion reserves in children with mild and average degree of myopia in association with spectacle and orthokeratological correction

Balabaeva E. A.

Matrosova Yu. V.

The Academician S.N. Fyodorov FSBI IRTC "Eye Microsurgery" Tambov branch, Tambov, Russian Federation

Corresponding author: Balabaeva Ekaterina; **e-mail:** naukatmb@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Binocular vision provides the perception of the object as a whole due to the fusion. The weakness of fusion mechanisms can cause the asthenopic complaints, decreased work capacity and limitations in professional activities. The main qualitative characteristic of binocular vision is deep, stereoscopic vision. The change of fusion reserves in children, depending on the degree of myopia and the method of correction is insufficiently studied. The article presents a comparative analysis of the fusion reserves in children with mild and average myopia in association with spectacle and orthokeratological correction. The study included 140 patients, divided into 4 groups of 35 people: group I included patients with mild myopia in association with spectacle correction; group II – average degree of myopia in association with spectacle correction; group III – mild myopia in association with orthokeratological correction; group IV – average degree of myopia in association with orthokeratological correction. In these groups fusion-positive and fusion-negative reserves were determined using synoptophore (synoptoscope L-2510HB). The improvement of fusion reserves was noted as a result of wearing orthokeratological lenses in patients with mild and average degree of myopia, which was accompanied by the improvement in the quality of vision and decrease in asthenopic complaints.

Key words: myopia, fusion reserves, binocular vision, orthokeratological correction, spectacle correction

References

1. Avetisov E.S. Blizorukost' [Myopia]. Moscow: Meditsina, 1999. 288 p. (In Russ.)
2. Belozerov A.E. Komp'yuternye metody funktsional'noy diagnostiki i lecheniya v detskoj oftal'mologii. [Computer methods of functional diagnosis and treatment in children's ophthalmology]. V kn. Avetisov S.E., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M. Zritel'nye funktsii i ikh korrektsiya u detey. [In: Visual functions and their correction in children]. Moscow: Meditsina, 2005. P. 268-309. (In Russ.)
3. Vasil'eva N.N., Rozhkova G.I., Belozerov A.E. Vozrastnaya dinamika ostroty stereozreniya u shkol'nikov. [Age-related dynamics of visual stereo acuity in school children]. *Sensornyyesistemy [Sensory systems]* 2010; 24(3): 179-187. (In Russ.)
4. Vasil'eva N.N. Vozrastnaya dinamika fuzionnykh rezervov u mal'chikov i devochek v period ot 5 do 16 let. [Age-related dynamics of fusion reserves in boys and girls aged 5 to 16 years old]. *Vestnik ChGPU im. I.Ya. Yakovleva [Annals of ChSPU named after I.Ya. Yakovlev]* 2010; 65 (1): 20-25. (In Russ.)
5. Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. Informatsionnye byulleteni. Narushenie zreniya i slepota. 2018. [WHO. Information bulletins. Visual disorders and blindness]. 2018. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment> Accessed: 15.08.2019. (In Russ.)
6. Zaksenveger R. Anomalii stereoskopicheskogo zreniya pri kosoglazii i ikh lechenie. [Abnormalities of stereoscopic visual acuity in strabismus and their treatment]. Moscow: Medgiz, 1963. 100 p. (In Russ.)
7. Ignat'ev S.A., Shapovalov S.L., Milyavskaya T.I., Korniyushina T.A. Binokulyarnye funktsii pri ametropiyakh. [Binocular functions in ametropia]. Moscow: "MIK", 2014. 175 p. (In Russ.)
8. Matrosova Yu.V. Vliyanie ortokeratologicheskikh linz na funktsiyu akkomodatsionnogo apparata i stabil'nost' sleznoy plenki u detey i podrostkov s miopiyey. [The impact of orthokeratological lenses on the function of the accommodative apparatus and tear film stability in children and teenagers with myopia]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta [Annals of Orenburg State University]* 2013; 153(4): 167-169. (In Russ.)
9. Matrosova Yu.V., Khaleeva D.V. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti ortokeratologii i skleroplastiki v tormozhenii progressirovaniya miopii. [Comparative estimation of orthokeratology and scleroplasty efficacy in preventing myopia progression] *Vestnik Tambovskogo universiteta [Annals of Tambov University]* 2015; 20(3): 639-641. (In Russ.)
10. Matrosova Yu.V. Kliniko-funktsional'nye pokazateli pri ortokeratologicheskoy korrektsii miopii. [Clinical and functional parameters of orthokeratological correction of myopia]. *Vestnik Tambovskogo universiteta [Annals of Tambov University]* 2016; 21(4): 1613-1617. (In Russ.)
11. Matrosova Yu.V. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti razlichnykh metodov lecheniya blizorukosti. [Comparative assessment of the efficacy of different methods of treating myopia]. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya [Russian children ophthalmology]* 2014; (4): 40. (In Russ.)
12. Rozenblyum Yu.Z. Optometriya. [Optometry]. St.Peterburg: Gippokrat, 1996. 320 p. (In Russ.)
13. Almubrad T. Statistical stereo-acuity in Saudi children. *Clin. Exp. Optom.* 2006; 89(3): 159-199.
14. Cooper J. Feldman J. Medlin D. Comparing stereoscopic performance of children using Titmus, TNO, and Randot stereo tests. *J. Am. Optom. Assoc.* 1979; 50(7): 821-825.
15. Kedir J., Grima A. Prevalence of Refractive Error and Visual Impairment Among Rural School-Age Children of Goro District, Gurage Zone, Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2014; 24(4): 353-358.

Кишечный микробиоценоз, синдром повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syndrome) и новый взгляд на патогенез и возможности профилактики известных заболеваний (обзор литературы)

Украинец Р. В.^{1,2}

врач-патологоанатом, отделение клинической патологии № 2 им. профессора В.Г. Молоткова; ассистент кафедры патологической анатомии

Корнева Ю. С.^{1,2}

к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии; врач-патологоанатом, отделение клинической патологии № 2 им. профессора В.Г. Молоткова

1 – ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

2 – ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Смоленск, Россия

Автор для корреспонденции: Корнева Юлия Сергеевна; **e-mail:** ksu1546@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Данный обзор посвящен описанию роли кишечного микробиоценоза, как особой сложной системы, влияющей на регуляцию гомеостаза в организме человека. Симбиотические отношения микробиоты с макроорганизмом, а также факторы, способные их нарушить – предмет обсуждения и исследования, необходимый для понимания регуляции гомеостаза. Изменения качественно-количественного состава нормальной микрофлоры является причиной возникновения синдрома повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syndrome). Длительные и стойкие нарушения, связанные с возникновением данного состояния, в настоящее время рассматриваются в контексте механизма развития многих давно известных заболеваний, особенно тех, этиология и патогенез которых до сих пор не описаны однозначно. На сегодняшний день большое внимание уделяется взаимодействию организма человека с собственной микрофлорой, а также поиску эффективных способов манипулирования ею для влияния непосредственно на макроорганизм. Таким образом, оценка кишечного микробиоценоза может послужить для диагностических целей, позволяя оценивать риски становления патологии с целью проведения специфических профилактических мероприятий, отражать возможный этап уже сформированного заболевания, а также стать терапевтической мишенью в лечении целого ряда известных патологий.

Ключевые слова: микробиоценоз, дисбактериоз, синдром повышенной кишечной проницаемости.

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-20-33

Для цитирования: Украинец Р. В., Корнева Ю. С. Кишечный микробиоценоз, синдром повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syndrome) и новый взгляд на патогенез и возможности профилактики известных заболеваний (обзор литературы). *Медицина* 2020; 8(1): 20-33.

Введение

Микроорганизмы, находящиеся в симбиозе с человеком, являются значимым фактором, имеющим большое значение в онтогенезе и поддержании здоровья. Микробиота – это система, участвующая в управлении гомеостазом нашего организма, а нарушение ее качественного и количественного состава приводит к развитию заболеваний различных органов и систем. Самое большое количество микроорганизмов проживает в желудочно-кишечном тракте, а максимальное их количество находится в просвете толстой кишки – примерно 10^{13} - 10^{14} . Это в 10 раз больше, чем количество клеток, составляющее организм взрослого человека, при этом сумма генов нормальной флоры приблизительно в 150 раз больше нашего генома [1]. На сегодняшний день большое внимание уделяется взаимодействию организма человека с собственной микрофлорой, а также поиску возможностей ею манипулировать для влияния непосредственно на макроорганизм. Однако особенности образа жизни и среды обитания современного человека, все больше отличающиеся от естественной, диктуют свои правила симбиотических отношений, имеющие чаще негативные последствия для макроорганизма. Этот факт подтверждает необходимость изучения проблемы дисбактериоза, в том числе как возможную основу для развития других патологий, а соответственно – как потенциальную мишень для профилактики их возникновения и лечения.

Краткое описание механизма симбиотических отношений микробиоты и макроорганизма

Механизм взаимодействия кишечного микробиоценоза с макроорганизмом невероятно сложен и многоэтапен. Известно, что заселение бактериями желудочно-кишечного тракта необходимо для его дальнейшего формирования и последующего поддержания не только гомеостаза в кишечнике, но и во всем макроорганизме [2,3]. В норме микробы-комменсалы располагаются как в просвете кишечника, так и пристеночно, где их от непосредственного контакта с энтероцитами отделяет слизистая прослойка, содержащая IgA, противомикробные пептиды и протеины. Интересно, что формируют вышеуказанный слой сами комменсалы посредством синтеза короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs), стимулирующих клеточные популяции слизистой оболочки толстой кишки [4], а такие метаболиты нормальной флоры, как масляная кислота, препятствуют транслокации бактерий из просвета кишки во внутреннюю среду организма [5]. Синантропные бактерии участвуют в формировании популяций регуляторных Т-лимфоцитов (Treg-клеток), необходимых для поддержания толерантности к микробиоте [6]. Также нормальная микрофлора кишечника рассматривается как регулятор воспалительных и пролиферативных процессов в стенке кишки [7]. Регуляция ее проницаемости обеспечивается со стороны кишечной флоры путем продукции глюкагон-подобного пептида-2 (GLP-2), который предотвращает выход комменсалов за пределы слизистой оболочки за счет ее снижения [8]. Помимо барьерной, нормальной флоре кишечника

присущи метаболическая, регуляторная, дезинтоксикационная функции, участие в формировании иммунобиологической реактивности, а также защита от заселения кишечника посторонними микроорганизмами [5]. Из этого следует, что представители нормальной микрофлоры кишечника таким образом защищают себя от цитотоксической агрессии со стороны иммунной системы макроорганизма.

Для поддержания и изолирования такой полезной и одновременно опасной микробной «цивилизации» в тканях кишечника сосредоточена целая иммунная сеть, первоочередная цель которой – защита макроорганизма. В ходе эволюции наш организм научился дифференцировать нормофлору от посторонних потенциально опасных микроорганизмов. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (MALT), в желудочно-кишечном тракте представлена миндалинами, пейеровыми бляшками, аппендиксом и одиночными лимфатическими узелками. Для толстой кишки важное значение имеют также мезентериальные лимфатические узлы. Доставку антигенов с поверхности слизистой оболочки в MALT обеспечивает популяция М-клеток (моноклеарных фагоцитов CX(3)CR1(hi)), ограничивающих активацию иммунных реакций в отношении представителей нормофлоры и дифференциально отбирающих другие условно-патогенные и патогенные микроорганизмы для обеспечения клеточного и гуморального иммунного ответа. В устойчивом состоянии системы «нормальная флора-кишечник» данная клеточная популяция препятствует попаданию комменсалов в мезентериальные лимфатические узлы [9]. Кроме этого, описывается иммунологический путь представления антигенов кишечной флоры для периферических Т-лимфоцитов при помощи В-1а клеток перитонеальной жидкости [10], что подтверждает возможность попадания микроорганизмов в брюшную полость за счет повышенной проницаемости стенки кишки. При отсутствии дисбактериоза, синдрома повышенной кишечной проницаемости и персистирующего хронического воспаления органов брюшной полости перитонеальная жидкость сохраняет стабильность состава и выполняет свою главную функцию (преимущественно за счет клеток макрофагальной системы) – поддержание стерильности брюшной полости, которая даже в норме может быть нарушена попаданием микроорганизмов из просвета кишечника [11]. Однако, извращенная функция клеток иммунной системы может привести к изменению направленности действий данных клеточных популяций и изменению спектра синтезируемых ими цитокинов. В результате такая перитонеальная жидкость может стать благоприятной средой для формирования различных патологий.

Таким образом, большое количество механизмов участвует в поддержании баланса в системе «нормофлора-кишечник». Однако, сложность подобного взаимодействия на фоне огромного спектра возможных влияний делает эту систему относительно неустойчивой, в первую очередь из-за большого количества факторов, способных нарушить симбиотическую гармонию.

Экзогенные влияния на кишечный микробиоценоз и механизмы возникновения синдрома повышенной проницаемости кишечника

Золотым стандартом лечения любой инфекционной патологии на сегодняшний день является прием антибактериальных препаратов, эффективность которых зачастую определяется шириной спектра их действия. К сожалению, одним из наиболее частых осложнений подобной терапии является нарушение нормальной микрофлоры кишечника. Прием пероральных антибиотиков способствует истощению бокаловидных клеток слизистой оболочки со снижением продукции слизи и уменьшением толщины ее защитного слоя, что способствует транслокации комменсальных бактерий через эпителий толстой кишки [12]. В дальнейшем это приводит к попаданию непатогенных бактерий в мезентериальные лимфатические узлы и последующей активацией Т-клеточного иммунитета с продукцией IgA в отношении представителей нормальной флоры [13,14]. Все это позволило сформулировать теорию так называемого синдрома повышенной кишечной проницаемости (в зарубежной литературе обозначенного как "leaky gut syndrome" (LGS) [15]). Однако, не только антибиотики обладают подобным эффектом. Доказано, что нарушение нормальной флоры и активация воспаления в слизистой оболочке кишки могут быть вызваны в том числе и длительным физическим стрессом, что в свою очередь также приводит к повышению проницаемости кишечной стенки [16]; старение макроорганизма обладает аналогичным эффектом [17]. Влияние со стороны нервной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем (в контексте общего адаптационного синдрома) также могут вызвать развитие дисбактериоза и нарушение кишечной проницаемости [4]. Исследования показывают, что алкоголь, влияя на микробиоту кишечника, может привести к эпизодам кишечной непроходимости и повышению проницаемости стенки кишки [18]. Дополнительно этиловый спирт способствует растворению липидов слизистой прослойки, тем самым снижая гидрофобность поверхности слизистой оболочки, нарушая барьерную функцию кишечника [19]. Повышенная кишечная проницаемость способствует формированию поведенческих расстройств при хронической алкогольной интоксикации, а также развитию депрессии, тревоги и усиливает тягу к алкоголю после длительного воздержания [20].

Показано, что нарушение регуляции гомеостаза между иммунной системой кишечника и микробиотой связано с развитием его воспалительных заболеваний [21,22]. Плотные межклеточные контакты в стенке кишки являются селективно проницаемыми, поэтому при физиологическом воздействии со стороны пищевых масс или при патологических состояниях под действием выделения цитокинов иммунными клетками слизистой оболочки кишки, нарушения нервной иннервации и воздействии патогенов кишечная проницаемость может повышаться [21]. При хронических воспалительных заболеваниях кишечника отмечаются функциональные нарушения в работе энтероцитов, а именно - нарушение состава секретируемой ими слизи, изменение соотношения молекул адгезии с

последующим срывом регуляции проницаемости, что является морфологическим субстратом для таких заболеваний как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. У таких пациентов отмечается снижение проницаемости кишечной стенки и выраженности воспаления при применении фактора некроза опухоли- α (TNF- α), из чего можно сделать предположение о генетически обусловленной недостаточности его секреции [23]. Существует мнение, что LGS является следствием врожденной неполноценности межклеточных контактов в стенке кишки [24], что корректируется приемом пробиотиков [25], поскольку нормальная микрофлора кишки способствует синтезу молекул адгезии и укреплению межклеточных контактов энтероцитов [26], что способствует нивелированию симптомов LGS [27].

Нарушение состава микрофлоры несомненно сказывается на функциональной активности иммунокомпетентных клеток кишечника (они включают: интраэпителиальные лимфоциты кишечника, Foxp3(+) регуляторные Т-клетки, регуляторные В-клетки, альтернативно активированные макрофаги, дендритные клетки) и, в конечном итоге, может привести к дисфункции любого из этих звеньев [22]. Так для некоторых воспалительных заболеваний кишечника характерна дисфункция кишечных макрофагов, а иммунный ответ макроорганизма на нормальную микробиоту кишечника может быть этиологически связан с возникновением целого ряда заболеваний [28]. В свою очередь, субкомпенсированные и декомпенсированные стадии дисбактериоза характеризуются низкой колонизационной резистентностью, а также угнетением функции иммунной системы в виде извращенной иммунологической реакции [29].

Патогенетические эффекты синдрома повышенной проницаемости кишечника и новый взгляд на некоторые известные заболевания

Помимо микроорганизмов при LGS за пределы стенки толстой кишки могут проникать и токсические вещества, являющиеся неотъемлемой частью кишечного содержимого, что связывают с развитием аутоиммунной патологии [24]. Дисбактериоз с последующим эндотоксикозом в ряде случаев может являться причиной нарушения адекватной нервно-мышечной проводимости в кишечнике, тем самым, привести к нарушению перистальтики толстой кишки. Задержка кишечного содержимого в данном случае способствует более длительному влиянию токсинов на макроорганизм и формированию порочного круга [30]. Имеются данные о достоверной зависимости прогрессирования аутоиммунного гепатита в зависимости от тяжести дисбактериоза с последующим усугублением LGS [31]. Взаимодействие между микробиотой кишки и макроорганизмом вовлекает не только метаболические пути, но и секрецию биологически активных веществ самими бактериями, некоторые из которых упакованы в наночастицы, известные как наружные мембранные везикулы (outer membrane vesicles). Они могут попадать в системный кровоток и заноситься в различные органы, в том числе головной мозг, запуская

иммунологические реакции и метаболические нарушения, эффекты которых пока не совсем понятны [32]. С точки зрения другой современной теории, воздействие на центральную нервную систему со стороны микробиоты происходит через *n.Vagus* путем воздействия микробных метаболитов на его чувствительные волокна [33]. LGS рассматривается как возможное патогенетическое звено заболеваний в неврологии и психиатрии [34] таких как как болезнь Паркинсона [35], мигрень [36,37], синдром хронической усталости [38,39], аутизм [40], депрессия [41] и шизофрения [42,43]. Исследования показывают, что перемещение бактерий через кишечную стенку с последующим иммунологическим ответом к липополисахаридам комменсалов с активацией продукции IgA и IgM может играть роль в патогенезе хронической депрессии [41]. Вышеуказанный синдром рассматривается в качестве патогенетического звена для воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженной кишки [44], пищевой непереносимости и других заболеваний [45], в том числе, и заболеваний женской репродуктивной системы, таких как эндометриоз и синдром поликистозных яичников [46,47,48]. Повышение кишечной проницаемости вследствие дисбактериоза связывают с риском возникновения метаболического синдрома [49,50]. Вышеуказанный перечень заболеваний включает как изменения местного характера, которые могут быть объяснены прямым воздействием нарушенной микробиоты на стенку кишки, так и дистантные изменения с вовлечением центральной нервной системы, однако нет однозначного решения является ли LGS и изменение микрофлоры кишечника причиной или следствием патологии [32,51]. Следовательно, данные замечания дают право рассматривать дисбактериоз как причину возникновения LGS [52], а последний, в свою очередь, как потенциальную платформу для формирования большого спектра патологических состояний.

Заключение

Данная работа представляет кишечный микробиоценоз как сложную систему, которая имеет большое влияние на регуляцию гомеостаза организма человека. Изменения качественно-количественного состава нормальной микрофлоры помимо широко известных проявлений, является причиной возникновения синдрома повышенной кишечной проницаемости. Длительные и стойкие нарушения гомеостаза при наличии данного состояния в настоящее время рассматриваются как этиопатогенетическое звено для многих давно известных заболеваний. Изучение синдрома повышенной кишечной проницаемости и его последствий может послужить для диагностических целей, позволяя оценивать риски становления патологии с целью проведения специфических профилактических мероприятий, отражать возможный этап уже сформированного заболевания, а также стать терапевтической мишенью в лечении целого ряда известных патологий.

Вклад авторов:

Украинец Р.В. – концепция исследования, написание текста.

Корнева Ю.С. – сбор материала, написание текста.

Список литературы

1. Dinan T.G., Cryan J.F. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(9): 1369-78. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.03.007
2. Li J.Y., Chassaing B., Tyagi A.M., Vaccaro C., Luo T., Adams J., Darby T.M., Weitzmann M.N., Mulle J.G., Gewirtz A.T., Jones R.M., Pacifici R. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest*. 2016; 126(6): 2049-63. doi: 10.1172/JCI86062
3. Muraca M., Putignani L., Fierabracci A., Teti A., Perilongo G. Gut microbiota-derived outer membrane vesicles: under-recognized major players in health and disease? *Discov Med*. 2015; 19(106): 343-8.
4. Wells J.M., Brummer R.J., Derrien M., MacDonald T.T., Troost F., Cani P.D., Theodorou V., Dekker J., Méheust A., de Vos W.M., Mercenier A., Nauta A., Garcia-Rodenas C.L. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017; 312(3): G171-G193. doi: 10.1152/ajpgi.00048.2015.
5. Zheng L., Kelly C.J., Battista K.D., Schaefer R., Lanis J.M., Alexeev E.E., Wang R.X., Onyiah J.C., Kominsky D.J., Colgan S.P. Microbial-Derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 Receptor-Dependent Repression of Claudin-2. *J Immunol*. 2017; 199(8): 2976-2984. doi: 10.4049/jimmunol.1700105.
6. Nutsch K., Chai J.N., Ai T.L., Russler-Germain E., Feehley T., Nagler C.R., Hsieh C.S. Rapid and Efficient Generation of Regulatory T Cells to Commensal Antigens in the Periphery. *Cell Rep*. 2016; 17(1): 206-220. doi: 10.1016/j.celrep.2016.08.092.
7. Laschke M.W., Menger M.D. The gut microbiota: a puppet master in the pathogenesis of endometriosis? *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215(1): 68.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.036.
8. Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T., Guiot Y., Everard A., Rottier O., Geurts L., Naslain D., Neyrinck A., Lambert D.M., Muccioli G.G., Delzenne N.M. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58(8): 1091-103. doi: 10.1136/gut.2008.165886.
9. Diehl G.E., Longman R.S., Zhang J.X., Breart B., Galan C., Cuesta A., Schwab S.R., Littman D.R. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX(3)CR1(hi) cells. *Nature* 2013; 494(7435): 116-20. doi: 10.1038/nature11809.
10. Margry B., Wieland W.H., van Kooten P.J., van Eden W., Broere F. Peritoneal cavity B-1a cells promote peripheral CD4+ T-cell activation. *Eur J Immunol*. 2013; 43(9): 2317-26. doi:10.1002/eji.201343418.
11. Emani R., Alam C., Pekkala S., Zafar S., Emani M.R., Hänninen A. Peritoneal cavity is a route for gut-derived microbial signals to promote autoimmunity in non-obese diabetic mice. *Scand J Immunol*. 2015; 81(2): 102-9. doi: 10.1111/sji.12253.
12. Knoop K.A., McDonald K.G., Kulkarni D.H., Newberry R.D. Antibiotics promote inflammation through the translocation of native commensal colonic bacteria. *Gut* 2016; 65(7): 1100-9. doi:10.1136/gutjnl-2014-309059.
13. Dasgupta S., Kasper D.L. Traffic control at the "Gut-GALT crossroads". *Cell Res*. 2013; 23(5): 590-1. doi: 10.1038/cr.2013.4.
14. Fonseca D.M., Hand T.W., Han S.J., Gerner M.Y., Glatman Zaretsky A., Byrd A.L., Harrison O.J., Ortiz A.M., Quinones M., Trinchieri G., Brenchle J.M., Brodsky I.E., Germain R.N., Randolph G.J., Belkaid Y. Microbiota-Dependent Sequelae of Acute Infection Compromise Tissue-Specific Immunity. *Cell* 2015; 163(2): 354-66. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.030.
15. McGough G. Leaky Gut. *Nurs Stand*. 2011; 25(51): 30. doi:10.7748/ns2011.08.25.51.30.p6185.

16. Karl J.P., Margolis L.M., Madslie E.H., Murphy N.E., Castellani J.W., Gundersen Y., Hoke A.V., Levangie M.W., Kumar R., Chakraborty N., Gautam A., Hammamieh R., Martini S., Montain S.J., Pasiakos S.M.. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017; 312(6): G559-G571. doi:10.1152/ajpgi.00066.2017.
17. Thevaranjan N., Puchta A., Schulz C., Naidoo A., Szamosi J.C., Verschoor C.P., Loukov D., Schenck L.P., Jury J., Foley K.P., Schertzer J.D., Larché M.J., Davidson D.J., Verdú E.F., Surette M.G., Bowdish D.M.E. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host Microbe.* 2017; 21(4): 455-466.e4. doi: 10.1016/j.chom.2017.03.002
18. Leclercq S., Cani P.D., Neyrinck A.M., Stärkel P., Jamar F., Mikolajczak M., Delzenne N.M., de Timary P. Role of intestinal permeability and inflammation in the biological and behavioral control of alcohol-dependent subjects. *Brain Behav Immun.* 2012; 26(6): 911-8. doi:10.1016/j.bbi.2012.04.001.
19. Qin X., Deitch E.A. Dissolution of lipids from mucus: a possible mechanism for prompt disruption of gut barrier function by alcohol. *Toxicol Lett.* 2015; 232(2): 356-62. doi:10.1016/j.toxlet.2014.11.027.
20. Leclercq S., Matamoros S., Cani P.D., Neyrinck A.M., Jamar F., Stärkel P., Windey K., Tremaroli V., Bäckhed F., Verbeke K., de Timary P., Delzenne N.M. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111(42): E4485-93. doi: 10.1073/pnas.1415174111.
21. Odenwald M.A., Turner J.R. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(9): 1075-83. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.001.
22. Sun M., He C., Cong Y., Liu Z. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. *Mucosal Immunol.* 2015; 8(5): 969-978. doi:10.1038/mi.2015.49.
23. Michielan A., D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 628157. doi:10.1155/2015/628157.
24. Liu Z., Li N., Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatr.* 2005; 94(4): 386-93.
25. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky Gut as a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2017; 8:598. doi: 10.3389/fimmu.2017.00598.
26. Valentini L., Ramminger S., Haas V., Postrach E., Werich M., Fischer A., Koller M., Swidsinski A., Bereswill S., Lochs H., Schulzke J.D. Small intestinal permeability in older adults. *Physiol Rep.* 2014; 22; 2(4): e00281. doi: 10.14814/phy2.281.
27. McFarlin B.K., Henning A.L., Bowman E.M., Gary M.A., Carbajal K.M. Oral spore-based probiotic supplementation was associated with reduced incidence of post-prandial dietary endotoxin, triglycerides, and disease risk biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017; 8(3): 117-126. doi: 10.4291/wjgp.v8.i3.117.
28. Nakata K., Yamamoto M., Inagawa H., Soma G. Effects of interactions between intestinal microbiota and intestinal macrophages on health. *Anticancer Res.* 2013; 33(7): 2849-53.
29. Takiishi T., Fenero C.I.M., Câmara N.O.S. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers* 2017; 5(4): e1373208. doi:10.1080/21688370.2017.1373208.
30. Caputi V., Marsilio I., Filpa V., Cerantola S., Orso G., Bistoletti M., Paccagnella N., De Martin S., Montopoli M., Dall'Acqua S., Crema F., Di Gangi I.M., Galuppini F., Lante I., Bogialli S., Rugge M., Debetto P., Giaroni C., Giron M.C. Antibiotic-induced dysbiosis of the microbiota impairs gut neuromuscular function in juvenile mice. *Br J Pharmacol.* 2017; 174(20): 3623-3639. doi: 10.1111/bph.13965.
31. Lin R., Zhou L., Zhang J., Wang B. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(5): 5153-60.

32. Muraca M., Putignani L., Fierabracci A., Teti A., Perilongo G. Gut microbiota-derived outer membrane vesicles: under-recognized major players in health and disease? *Discov Med.* 2015; 19(106): 343-8.
33. Bonaz B., Bazin T., Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci.* 2018; 12: 49. doi: 10.3389/fnins.2018.00049.
34. Obrenovich M.E.M. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms.* 2018;6(4). pii: E107. doi:10.3390/microorganisms6040107.
35. Anderson G., Seo M., Berk M., Carvalho A.F., Maes M. Gut Permeability and Microbiota in Parkinson's Disease: Role of Depression, Tryptophan Catabolites, Oxidative and Nitrosative Stress and Melatonergic Pathways. *Curr Pharm Des.* 2016; 22(40): 6142-6151.
36. Van Hemert S., Breedveld A.C., Rovers J.M., Vermeiden J.P., Witteman B.J., Smits M.G., de Roos N.M. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Front Neurol.* 2014; 5: 241. doi: 10.3389/fneur.2014.00241.
37. Straube A., Müller H., Stiegelbauer V., Frauwallner A. Migraine prophylaxis with a probiotic. Results of an uncontrolled observational study with 1,020 patients. *MMW Fortschr Med.* 2018; 160(Suppl 5): 16-21. doi: 10.1007/s15006-018-1052-5.
38. Mandarano A.H., Giloteaux L., Keller B.A., Levine S.M., Hanson M.R. Eukaryotes in the gut microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *PeerJ.* 2018; 6: e4282. doi:10.7717/peerj.4282.
39. Maes M., Coucke F., Leunis J.C. Normalization of the increased translocation of endotoxin from gram negative enterobacteria (leaky gut) is accompanied by a remission of chronic fatigue syndrome. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007; 28(6): 739-44.
40. Fowlie G., Cohen N., Ming X. The Perturbance of Microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(8). pii: E2251. doi: 10.3390/ijms19082251.
41. Maes M., Kubera M., Leunis J.C., Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord.* 2012; 141(1): 55-62. doi: 10.1016/j.jad.2012.02.023.
42. Karakuła-Juchnowicz H., Dzikowski M., Pelczarska A., Dzikowska I., Juchnowicz D. The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 2016; 50(4): 747-760. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/45053.
43. Kanchanatawan B., Sirivichayakul S., Thika S., Ruxrungtham K., Carvalho A.F., Geffard M., Anderson G., Noto C., Ivanova R., Maes M. Physio-somatic symptoms in schizophrenia: association with depression, anxiety, neurocognitive deficits and the tryptophan catabolite pathway. *Metab Brain Dis.* 2017; 32(4): 1003-1016. doi: 10.1007/s11011-017-9982-7.
44. Barbara G., Zecchi L., Barbaro R., Cremon C., Bellacosa L., Marcellini M., De Giorgio R., Corinaldesi R., Stanghellini V. Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46 (Suppl): S52-5. doi: 10.1097/MCG.0b013e318264e918.
45. Lopetuso L.R., Scaldaferrri F., Bruno G., Petit V., Franceschi F., Gasbarrini A. The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19(6): 1068-76.
46. Viganò D., Zara F., Usai P. Irritable bowel syndrome and endometriosis: New insights for old diseases. *Dig Liver Dis.* 2018; 50(3): 213-219. doi: 10.1016/j.dld.2017.12.017.
47. Yuan M., Li D., Zhang Z., Sun H., An M., Wang G. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Hum Reprod.* 2018; 33(4): 607-616. doi: 10.1093/humrep/dex372.

48. Lindheim L., Bashir M., Münzker J., Trummer C., Zachhuber V., Leber B., Horvath A., Pieber T.R., Gorkiewicz G., Stadlbauer V., Obermayer-Pietsch B. Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0168390. doi: 10.1371/journal.pone.0168390.
49. Fändriks L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview. *J Intern Med*. 2017; 281(4): 319-336. doi: 10.1111/joim.12584.
50. Cox A.J., West N.P., Cripps A.W. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(3): 207-15. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70134-2.
51. Saggiaro A. Leaky gut, microbiota, and cancer: an incoming hypothesis. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48(Suppl): S62-6. doi: 10.1097/MCG.0000000000000255.
52. Andriessen E.M., Wilson A.M., Mawambo G., Dejda A., Miloudi K., Sennlaub F., Sapieha P. Gut microbiota influences pathological angiogenesis in obesity-driven choroidal neovascularization. *EMBO Mol Med*. 2016; 8(12): 1366-1379. doi:10.15252/emmm.201606531.

Intestinal Microbiota, Leaky Gut Syndrome and New Interpretation of Pathogenesis and Prophylaxis of Well-Known Diseases (Review)

Ukrainets R. V.^{1,2}

Pathologist, V.G. Molotov Department of Clinical Pathology No. 2; Assistant, Chair for Pathological Anatomy

Korneva Yu. S.^{1,2}

MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Pathological Anatomy; Pathologist, V.G. Molotov Department of Clinical Pathology No. 2

1 - Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

2 - Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russia

Corresponding Author: Korneva Yulia; **e-mail:** ksu1546@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The review describes intestinal microbiota as a complicated system, that has great impact on regulation of homeostasis in human body, attention is paid to factors, capable of disturbing it. Symbiosis between microbiota and host and disturbing is a subject for discussion, essential for understanding of homeostasis regulation. Changes in microbiota quality and quantity (dysbacteriosis) lead to leaky gut syndrome formation. Prolonged and stable disturbances, related to onset of this newly described syndrome, nowadays are described as etiopathogenetic steppingstone for many well-known diseases, especially with unclear etiology and pathogenesis. Scientists investigate interaction between microbiota and host searching for new methods for microbiota influence on host. That's why, estimation of intestinal microbiota may be used for diagnostic purposes, helping to determine risks of pathology onset to perform prevention measures, or it may reflect possible stage of existing disease and become the possible target in treatment of many outcomes.

Keywords: microbiota, dysbacteriosis, leaky gut syndrome

References

1. Dinan T.G., Cryan J.F. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(9): 1369-78. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.007
2. Li J.Y., Chassaing B., Tyagi A.M., Vaccaro C., Luo T., Adams J., Darby T.M., Weitzmann M.N., Mulle J.G., Gewirtz A.T., Jones R.M., Pacifici R. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest.* 2016;.126(6): 2049-63. doi: 10.1172/JCI86062
3. Muraca M., Putignani L., Fierabracci A., Teti A., Perilongo G. Gut microbiota-derived outer membrane vesicles: under-recognized major players in health and disease? *Discov Med.* 2015; 19(106): 343-8.
4. Wells J.M., Brummer R.J., Derrien M., MacDonald T.T., Troost F., Cani P.D., Theodorou V., Dekker J., Méheust A., de Vos W.M., Mercenier A., Nauta A., Garcia-Rodenas C.L. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017; 312(3): G171-G193. doi: 10.1152/ajpgi.00048.2015.
5. Zheng L., Kelly C.J., Battista K.D., Schaefer R., Lanis J.M., Alexeev E.E., Wang R.X., Onyiah J.C., Kominsky D.J., Colgan S.P. Microbial-Derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 Receptor-Dependent Repression of Claudin-2. *J Immunol.* 2017; 199(8): 2976-2984. doi: 10.4049/jimmunol.1700105.
6. Nutsch K., Chai J.N., Ai T.L., Russler-Germain E., Feehley T., Nagler C.R., Hsieh C.S. Rapid and Efficient Generation of Regulatory T Cells to Commensal Antigens in the Periphery. *Cell Rep.* 2016; 17(1): 206-220. doi: 10.1016/j.celrep.2016.08.092.
7. Laschke M.W., Menger M.D. The gut microbiota: a puppet master in the pathogenesis of endometriosis? *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(1): 68.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.036.
8. Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T., Guiot Y., Everard A., Rottier O., Geurts L., Naslain D., Neyrinck A., Lambert D.M., Muccioli G.G., Delzenne N.M. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58(8): 1091-103. doi: 10.1136/gut.2008.165886.
9. Diehl G.E., Longman R.S., Zhang J.X., Breart B., Galan C., Cuesta A., Schwab S.R., Littman D.R. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX(3)CR1(hi) cells. *Nature* 2013; 494(7435): 116-20. doi: 10.1038/nature11809.
10. Margry B., Wieland W.H., van Kooten P.J., van Eden W., Broere F. Peritoneal cavity B-1a cells promote peripheral CD4+ T-cell activation. *Eur J Immunol.* 2013; 43(9): 2317-26. doi:10.1002/eji.201343418.
11. Emani R., Alam C., Pekkala S., Zafar S., Emani M.R., Hänninen A. Peritoneal cavity is a route for gut-derived microbial signals to promote autoimmunity in non-obese diabetic mice. *Scand J Immunol.* 2015; 81(2): 102-9. doi: 10.1111/sji.12253.
12. Knoop K.A., McDonald K.G., Kulkarni D.H., Newberry R.D. Antibiotics promote inflammation through the translocation of native commensal colonic bacteria. *Gut* 2016; 65(7): 1100-9. doi:10.1136/gutjnl-2014-309059.
13. Dasgupta S., Kasper D.L. Traffic control at the "Gut-GALT crossroads". *Cell Res.* 2013; 23(5): 590-1. doi: 10.1038/cr.2013.4.
14. Fonseca D.M., Hand T.W., Han S.J., Gerner M.Y., Glatman Zaretsky A., Byrd A.L., Harrison O.J., Ortiz A.M., Quinones M., Trinchieri G., Brenchle J.M., Brodsky I.E., Germain R.N., Randolph G.J., Belkaid Y. Microbiota-Dependent Sequelae of Acute Infection Compromise Tissue-Specific Immunity. *Cell* 2015; 163(2): 354-66. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.030.
15. McGough G. Leaky Gut. *Nurs Stand.* 2011; 25(51): 30. doi:10.7748/ns2011.08.25.51.30.p6185.

16. Karl J.P., Margolis L.M., Madslie E.H., Murphy N.E., Castellani J.W., Gundersen Y., Hoke A.V., Levangie M.W., Kumar R., Chakraborty N., Gautam A., Hammamieh R., Martini S., Montain S.J., Pasiakos S.M.. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017; 312(6): G559-G571. doi:10.1152/ajpgi.00066.2017.
17. Thevaranjan N., Puchta A., Schulz C., Naidoo A., Szamosi J.C., Verschoor C.P., Loukov D., Schenck L.P., Jury J., Foley K.P., Schertzer J.D., Larché M.J., Davidson D.J., Verdú E.F., Surette M.G., Bowdish D.M.E. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host Microbe.* 2017; 21(4): 455-466.e4. doi: 10.1016/j.chom.2017.03.002
18. Leclercq S., Cani P.D., Neyrinck A.M., Stärkel P., Jamar F., Mikolajczak M., Delzenne N.M., de Timary P. Role of intestinal permeability and inflammation in the biological and behavioral control of alcohol-dependent subjects. *Brain Behav Immun.* 2012; 26(6): 911-8. doi:10.1016/j.bbi.2012.04.001.
19. Qin X., Deitch E.A. Dissolution of lipids from mucus: a possible mechanism for prompt disruption of gut barrier function by alcohol. *Toxicol Lett.* 2015; 232(2): 356-62. doi:10.1016/j.toxlet.2014.11.027.
20. Leclercq S., Matamoros S., Cani P.D., Neyrinck A.M., Jamar F., Stärkel P., Windey K., Tremaroli V., Bäckhed F., Verbeke K., de Timary P., Delzenne N.M. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111(42): E4485-93. doi: 10.1073/pnas.1415174111.
21. Odenwald M.A., Turner J.R. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(9): 1075-83. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.001.
22. Sun M., He C., Cong Y., Liu Z. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. *Mucosal Immunol.* 2015; 8(5): 969-978. doi:10.1038/mi.2015.49.
23. Michielan A., D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 628157. doi:10.1155/2015/628157.
24. Liu Z., Li N., Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatr.* 2005; 94(4): 386-93.
25. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky Gut as a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2017; 8:598. doi: 10.3389/fimmu.2017.00598.
26. Valentini L., Ramminger S., Haas V., Postrach E., Werich M., Fischer A., Koller M., Swidsinski A., Bereswill S., Lochs H., Schulzke J.D. Small intestinal permeability in older adults. *Physiol Rep.* 2014; 22; 2(4): e00281. doi: 10.14814/phy2.281.
27. McFarlin B.K., Henning A.L., Bowman E.M., Gary M.A., Carbajal K.M. Oral spore-based probiotic supplementation was associated with reduced incidence of post-prandial dietary endotoxin, triglycerides, and disease risk biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017; 8(3): 117-126. doi: 10.4291/wjgp.v8.i3.117.
28. Nakata K., Yamamoto M., Inagawa H., Soma G. Effects of interactions between intestinal microbiota and intestinal macrophages on health. *Anticancer Res.* 2013; 33(7): 2849-53.
29. Takiishi T., Fenero C.I.M., Câmara N.O.S. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers* 2017; 5(4): e1373208. doi:10.1080/21688370.2017.1373208.
30. Caputi V., Marsilio I., Filpa V., Cerantola S., Orso G., Bistoletti M., Paccagnella N., De Martin S., Montopoli M., Dall'Acqua S., Crema F., Di Gangi I.M., Galuppini F., Lante I., Bogialli S., Rugge M., Debetto P., Giaroni C., Giron M.C. Antibiotic-induced dysbiosis of the microbiota impairs gut neuromuscular function in juvenile mice. *Br J Pharmacol.* 2017; 174(20): 3623-3639. doi: 10.1111/bph.13965.
31. Lin R., Zhou L., Zhang J., Wang B. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(5): 5153-60.

32. Muraca M., Putignani L., Fierabracci A., Teti A., Perilongo G. Gut microbiota-derived outer membrane vesicles: under-recognized major players in health and disease? *Discov Med.* 2015; 19(106): 343-8.
33. Bonaz B., Bazin T., Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci.* 2018; 12: 49. doi: 10.3389/fnins.2018.00049.
34. Obrenovich M.E.M. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms.* 2018;6(4). pii: E107. doi:10.3390/microorganisms6040107.
35. Anderson G., Seo M., Berk M., Carvalho A.F., Maes M. Gut Permeability and Microbiota in Parkinson's Disease: Role of Depression, Tryptophan Catabolites, Oxidative and Nitrosative Stress and Melatonergic Pathways. *Curr Pharm Des.* 2016; 22(40): 6142-6151.
36. Van Hemert S., Breedveld A.C., Rovers J.M., Vermeiden J.P., Witteman B.J., Smits M.G., de Roos N.M. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Front Neurol.* 2014; 5: 241. doi: 10.3389/fneur.2014.00241.
37. Straube A., Müller H., Stiegelbauer V., Frauwallner A. Migraine prophylaxis with a probiotic. Results of an uncontrolled observational study with 1,020 patients. *MMW Fortschr Med.* 2018; 160(Suppl 5): 16-21. doi: 10.1007/s15006-018-1052-5.
38. Mandarano A.H., Giloteaux L., Keller B.A., Levine S.M., Hanson M.R. Eukaryotes in the gut microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *PeerJ.* 2018; 6: e4282. doi:10.7717/peerj.4282.
39. Maes M., Coucke F., Leunis J.C. Normalization of the increased translocation of endotoxin from gram negative enterobacteria (leaky gut) is accompanied by a remission of chronic fatigue syndrome. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007; 28(6): 739-44.
40. Fowlie G., Cohen N., Ming X. The Perturbance of Microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(8). pii: E2251. doi: 10.3390/ijms19082251.
41. Maes M., Kubera M., Leunis J.C., Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord.* 2012; 141(1): 55-62. doi: 10.1016/j.jad.2012.02.023.
42. Karakuła-Juchnowicz H., Dzikowski M., Pelczarska A., Dzikowska I., Juchnowicz D. The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 2016; 50(4): 747-760. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/45053.
43. Kanchanatawan B., Sirivichayakul S., Thika S., Ruxrungtham K., Carvalho A.F., Geffard M., Anderson G., Noto C., Ivanova R., Maes M. Physio-somatic symptoms in schizophrenia: association with depression, anxiety, neurocognitive deficits and the tryptophan catabolite pathway. *Metab Brain Dis.* 2017; 32(4): 1003-1016. doi: 10.1007/s11011-017-9982-7.
44. Barbara G., Zecchi L., Barbaro R., Cremon C., Bellacosa L., Marcellini M., De Giorgio R., Corinaldesi R., Stanghellini V. Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46 (Suppl): S52-5. doi: 10.1097/MCG.0b013e318264e918.
45. Lopetuso L.R., Scaldaferrì F., Bruno G., Petit V., Franceschi F., Gasbarrini A. The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19(6): 1068-76.
46. Viganò D., Zara F., Usai P. Irritable bowel syndrome and endometriosis: New insights for old diseases. *Dig Liver Dis.* 2018; 50(3): 213-219. doi: 10.1016/j.dld.2017.12.017.
47. Yuan M., Li D., Zhang Z., Sun H., An M., Wang G. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Hum Reprod.* 2018; 33(4): 607-616. doi: 10.1093/humrep/dex372.

48. Lindheim L., Bashir M., Münzker J., Trummer C., Zachhuber V., Leber B., Horvath A., Pieber T.R., Gorkiewicz G., Stadlbauer V., Obermayer-Pietsch B. Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome(PCOS): A Pilot Study. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0168390. doi: 10.1371/journal.pone.0168390.
49. Fändriks L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview. *J Intern Med*. 2017; 281(4): 319-336. doi: 10.1111/joim.12584.
50. Cox A.J., West N.P., Cripps A.W. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(3): 207-15. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70134-2.
51. Saggiaro A. Leaky gut, microbiota, and cancer: an incoming hypothesis. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48(Suppl): S62-6. doi: 10.1097/MCG.0000000000000255.
52. Andriessen E.M., Wilson A.M., Mawambo G., Dejda A., Miloudi K., Sennlaub F., Sapieha P. Gut microbiota influences pathological angiogenesis in obesity-driven choroidal neovascularization. *EMBO Mol Med*. 2016; 8(12): 1366-1379. doi:10.15252/emmm.201606531.

Сердечно-сосудистая коморбидность и сахарный диабет (клинический случай)

Ганцгорн Е. В.¹

к.м.н., доцент, кафедра фармакологии и клинической фармакологии

Насырова В. А.¹

студентка, 4 курс педиатрического факультета

Шахбанов А. Ш.¹

студент, 4 курс педиатрического факультета

Алексеев А. Н.²

врач-терапевт, консультативно-диагностический центр, отделение медицинской профилактики

1 – ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

2 – ЧУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ростов-Главный» ОАО РЖД, Ростов-на-Дону, Россия

Автор для корреспонденции: Ганцгорн Елена Владимировна; **e-mail:** gantsgorn@inbox.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Аннотация

Изложен клинический случай сочетания сахарного диабета (СД) 2 типа с сопутствующими патологиями и их осложнениями у больной 50 лет. Рассмотрены этапы диагностики с верификацией полученных данных, проанализирована тактика проведенной фармакотерапии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, коморбидность

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-34-50

Для цитирования: Ганцгорн Е. В., Насырова В. А., Шахбанов А. Ш., Алексеев А. Н. Сердечно-сосудистая коморбидность и сахарный диабет (клинический случай). *Медицина* 2020; 8(1): 34-50.

Введение

Очевидно, что коморбидность, то есть сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них представляет собой одну из важнейших проблем здравоохранения в мире [5].

Особую актуальность для современной медицины приобретает проблема сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с сахарным диабетом (СД). Это обусловлено нарастанием глобальной эпидемии СД. Так, по данным ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России на 2018 г., заболеваемость СД составила 4,58 млн. человек, из которых

4,23 млн. - больные СД 2 типа. В то же время имеются сведения о том, что около 371 млн. жителей мира страдают СД. При этом средняя распространённость СД 2 типа составляет 2885,7 на 100 тыс. населения [4].

Опасными сосудистыми патологиями, зачастую сопровождающими СД, являются микро- (нефропатия, ретинопатия) и макроангиопатии (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, заболевания артерий нижних конечностей). Перечисленные заболевания не являются непосредственными осложнениями СД, но последний приводит к их раннему развитию, увеличивает тяжесть, ухудшает течение, видоизменяет клинические проявления, затрудняя их диагностику и лечение [8].

В частности, СД является одним из ведущих факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), обуславливающим возникновение «сосудистых катастроф» в 3-4 раза чаще, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена. В 10% случаев острые цереброваскулярные нарушения у больных СД приводят к смертельному исходу [1,4,12]. Кроме того, СД может значительно осложнить течение и возможности реабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ). Некорректная терапия СД, особенно в острейшем и остром периодах ИИ, может существенно увеличить площадь ишемического очага и/или повысить риск его повторного возникновения [2].

Клинический случай

Больная С., 50 лет.

Диагноз заключительный клинический:

Основное заболевание: ИИ в бассейне правой средней мозговой артерии (21.02.2019), криптогенный патогенетический подтип. Левосторонний прозопарез по центральному типу. Дизартрия. Глубокий левосторонний гемипарез. Левосторонняя гемигипестезия.

Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь (ГБ) 3 степени, риск 4 (очень высокий). Вторичная гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная форма. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). СД 2 типа. Целевой уровень гликированного гемоглобина (HBA1C) менее 6,5%.

Сопутствующие заболевания: Ожирение I степени по абдоминальному типу.

Жалобы больной при поступлении: Нарушение речи, онемение и слабость в левых конечностях.

Анамнез заболевания: Артериальное давление (АД) регулярно не контролирует; на учете у кардиолога, невролога, терапевта не состоит; антигипертензивные лекарственные препараты (ЛП) принимает нерегулярно, антитромбоцитарные ЛП никогда не принимала. Перенесённые НМК у себя отрицает.

Заболела остро 21.02.2019 около 07:00, когда после пробуждения внезапно возникли нарушение речи, онемение и слабость в левых конечностях. Вызвана бригада скорой медицинской помощи. Выполнена коррекция высоких цифр АД, после чего симптоматика не регрессировала.

Госпитализирована в терапевтическое отделение. Состояние расценено как: ОНМК, недифференцированный инсульт от 21.02.2019 в бассейне правой среднемозговой артерии, синдром левостороннего гемипареза. ГБ 3 степени, риск 4 (очень высокий). СД 2 типа.

27.02.2019 больная госпитализирована по линии санитарной авиации в неврологическое отделение для больных с ОНМК сосудистого центра для обследования и определения дальнейшей тактики лечения.

Неврологический статус при поступлении: Уровень сознания – ясное. Высшие корковые функции: контактна, на вопросы отвечает правильно (месяц, год, свой возраст), ориентирована в пространстве, времени и собственной личности. Память не нарушена. Фон настроения – лабильный (с признаками астенизации). Афатические нарушения отсутствуют. Счет, письмо, чтение, праксис, гнозис не нарушены. Команды (закрыть глаза, сжать кулак) выполняет правильно, импрессивная и экспрессивная речь сохранена. Зрительно-пространственные функции не нарушены. Черепно-мозговые нервы: обоняние не нарушено, острота зрения сохранена, при проверке контрольным методом сужения полей зрения выявить не удалось. Глазные щели D<S, зрачки D=S, реакция на свет (прямая и содружественная) сохранена. Страбизма, пареза взора, девиации глазных яблок нет, глазодвижение в полном объёме. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна. Корнеальные рефлексы сохранены с двух сторон. Сглаженность носогубной складки и опущение угла рта слева. Слух не нарушен. Нистагма нет. Девиация языка влево, его атрофий и фибриллярных подёргиваний нет, вкус сохранен, глоточные рефлексы нормальные D=S. Глотание не нарушено, мягкое нёбо симметрично, экскурсия достаточная. Дизартрия. Контур и функция грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышц не нарушены. Движение: объём пассивных движений в конечностях с двух сторон полный, мышечный тонус не изменён, сила в проксимальных и дистальных отделах верхней и нижней конечностей справа – 5 баллов, в проксимальных и дистальных отделах верхней и нижней конечностей слева – 2 балла, верхний и нижний симптом Барре положительный слева. Походка не исследовалась из-за тяжести состояния пациентки. Сухожильные и периостальные рефлексы нормальные D<S, патологический подошвенный рефлекс Бабинского положителен слева. Брюшные рефлексы не вызываются из-за выраженности абдоминальной подкожной жировой клетчатки.

Координация: в позе Ромберга не проверялась из-за тяжести состояния, пальценосовую пробу и пяточно-коленную пробу выполняет хорошо справа, слева с мимопаданием из-за пареза. Чувствительность: поверхностная чувствительность снижена на половине лица и в конечностях слева. Пальпация паравертебральных точек безболезненна. Патологического мышечного дефанса не выявлено. Симптомы натяжения отрицательные. Менингеальных симптомов на момент осмотра не выявлено. Данных об эпилептических припадках нет.

Результаты проведенных диагностических мероприятий

I. Данные инструментального обследования

1. СКТ головного мозга от 27.02.2019 г.

Описание: При компьютерной томографии головного мозга, выполненной по стандартной программе, установлено:

- в подкорковых структурах справа определяется зона пониженной плотности, без четких контуров, размерами ~ 34x16x17мм;
- срединные структуры не смещены;
- желудочки мозга не расширены, боковые желудочки симметричны;
- субарахноидальные конвексительные пространства и борозды умеренно неравномерно расширены в области полушарий мозга;
- костных изменений не выявлено;
- пневматизация пазух сохранена.

Заключение: Картина ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой среднемозговой артерии. Умеренная наружная заместительная гидроцефалия.

2. Ультразвуковое исследование сердца в В- и М-режимах, режиме импульсно-волнового и цветового доплера от 27.02.2019 г.

Заключение: Уплотнение стенок аорты, склеротические изменения створок аортального клапана, митрального клапана. Выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка без обструкции выносящего тракта левого желудочка.

Глобальная систолическая функция левого желудочка компенсирована, диастолическая 1 типа. Нарушение митрального клапана 1 степени. Нарушение трикуспидального клапана 1 степени. Дилатация полости левого предсердия. В полости перикарда и плевральных полостях выпота нет.

3. Экстра и транскраниальное исследование артериальной системы головного мозга от 27.02.2019 г.

Заключение: Комплекс интим-медиа = 0,8 мм, дифференцировка на слои нарушена. В средней трети и в бифуркации общей сонной артерии справа локальные гиперэхогенные полуконцентрические атеросклеротические бляшки, стенозы 20%. В средней трети общей сонной артерии слева полуконцентрическая атеросклеротическая бляшка, стеноз 30%. С-изгиб внутренней сонной артерии справа в среднем сегменте, S-изгиб внутренней сонной артерии слева перед входом в череп, на момент осмотра без локальных скоростных перепадов кровотока с двух сторон. Непрямолинейность хода позвоночных артерий с двух сторон, кровотоков сохранен, симметричный. Кровоток по подключичным артериям магистральный.

Транскраниальное дуплексное сканирование: Интракраниальные артерии визуализированы фрагментарно из-за узости ультразвукового «транстемпорального» окна. Кровоток по всем интракраниальным артериям каротидного бассейна сохранен, симметричный. Индексы ПСС повышены.

Артерии вертебробазиллярного бассейна не исследованы из-за вынужденного положения пациентки.

4. Заключение ультразвукового триплексного исследования венозной системы нижних конечностей

От 27.02.2019 г.: Глубокие и поверхностные вены нижних конечностей проходимы на всех уровнях. Лимфостаза нет.

От 01.03.2019 г.: Глубокие и поверхностные вены нижних конечностей проходимы на всех уровнях. Лимфостаза нет. Без динамики.

От 07.03.2019 г.: Глубокие и поверхностные вены нижних конечностей проходимы на всех уровнях. Лимфостаза нет. Без динамики.

5. Заключение электрокардиографии (ЭКГ)

От 27.02.2019 г.: Положение ЭОС отклонено влево. Ритм синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 74 в минуту. Признаки гипертрофии левого желудочка с перегрузкой. Нарушение процессов реполяризации боковой стенки левого желудочка.

От 05.03.2019 г.: По сравнению с электрокардиограммой № 657 от 27.02.2019 без существенных изменений. ЧСС – 75 в минуту.

От 12.03.2019 г.: Положение ЭОС отклонено влево. Ритм синусовый с ЧСС 74 в минуту. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Признаки гипертрофии левого желудочка с перегрузкой. Диффузные изменения в левом желудочке.

6. Рентгенограмма область грудной клетки – 1 проекция от 28.02.2019 г.

Заключение: Легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений. Корни лёгких не расширены, латеральные синусы свободны. Купола диафрагмы с ровными, четкими контурами. Границы сердца смещены влево.

II. Данные лабораторных исследований

1. Общий анализ мочи

От 28.02.2019 г.: Глюкоза – 9,12 ммоль/л

От 06.03.2019 г.: Глюкоза – 8,45 ммоль/л

От 12.03.2019 г.: Глюкоза – нет

Остальные показатели – без особенностей.

2. Общий анализ крови

От 28.02.2019 г.: без особенностей.

3. Пробы на ВИЧ, СПИД, гепатит

От 28.02.2019 г.: отрицательные.

4. Гликемический профиль

	8:00	11:00	14:00
Ед. изм.	Ммоль/л		
Норма	3,5-5,9		
28.02.2019	8,36	9,54	8,77
06.03.2019	11,68	14,86	11,24

5. Биохимический анализ крови

От 27.02.2019 г.: Глюкоза – 7,84 ммоль/л

От 12.03.2019 г.: Глюкоза – 11,08 ммоль/л

6. Коагулограмма

От 27. 02.2019 г.: Фибриноген – 4,0 г/л (1,8-3,5 г/л)

От 12.03.2019 г.: Фибриноген – 4,3 г/л (1,8-3,5 г/л)

III. Консультации (заключения) специалистов**1. Консультация кардиолога**

От 27.02.2019 г.

Заключение: ГБ 3 степени, риск 4 (очень высокий). Вторичная гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная форма. ХСН I.

Рекомендации:

1. ЭКГ.
2. Лабораторный скрининг (общий анализ крови, общий анализ мочи, липидограмма, коагулограмма, электролиты, креатинин, мочеви́на, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, глюкоза).
3. Ультразвуковое исследование почек и надпочечников.
4. Ультразвуковое триплексное исследование почечных артерий.
5. Консультация офтальмолога.

6. В плановом режиме: альдостерон, кортизол, тестостерон, адренокортикотропный гормон.
7. Холтеровское мониторирование ЭКГ.
8. При повышении АД – моксонидин 0,4 мг под язык.
9. Бисопролол 2,5 мг (утром).
10. Лизиноприл 15 мг х 2 р/день.
11. Индапамид 2,5 мг (утром).
12. Ацетилсалициловая кислота (Ацекардол) 100 мг (во время ужина).
13. Аторвастатин 20 мг (во время ужина).

От 12.03.2019 г.

Заключение: ГБ 3 степени, риск 4 (очень высокий). Вторичная гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная форма. ХСН I.

Рекомендации:

1. Наблюдение у кардиолога по месту жительства.
2. Контроль АД, пульса.
3. Гипохолестеринемическая диета с ограничением соли.
4. При повышении АД свыше 140-150/90 мм рт. ст. – моксонидин 0,4 мг под язык.
5. Холтеровское мониторирование ЭКГ в плановом порядке.
6. Бисопролол 2,5 мг (утром).
7. Лизиноприл 20 мг х 2 р/день.
8. Индапамид 2,5 мг (утром).
9. Пролонгированная форма нифедипина (нифедкард XL) 60 мг в 11:00 и 30 мг в 20:00.

10. Ацетилсалициловая кислота (Ацекардол) 100 мг (во время ужина).

2. Консультация эндокринолога

От 01.03.2019 г.

Заключение: СД 2 типа. Целевой уровень HbA1C менее 6,5%. Ожирение I степени экзогенно-конституциональное.

Рекомендации:

1. Основной вариант диеты, с низким содержанием углеводов.
2. Вилдаглиптин 50 мг 2 раза в сутки после завтрака и ужина.
3. Гликемический профиль отслеживать в динамике.
4. Аторвастатин 20 мг во время ужина, под контролем липидограммы и уровня трансаминаз.

От 11.03.2019 г.

Заключение: СД 2 тип. Целевой уровень HbA1C менее 6,5%. Ожирение I степени по абдоминальному типу.

Рекомендации:

1. Основной вариант диеты, с низким содержанием углеводов.
2. Видлаглиптин – временно отменить.
3. Инсулин короткого действия (моноинсулин) подкожно, за 15 минут до еды, перед завтраком – 8 ЕД, перед обедом – 8 ЕД, перед ужином – 8 ЕД.
4. Инсулин продленного действия (биосулин Н), подкожно в 22:00 – 8 ЕД.
5. Провести гликемический контроль 14.03.2019 г.

3. Консультация логопеда

От 01.03.2019 г.

Заключение: Дизартрия умеренной степени выраженности.

План медико-логопедических занятий:

1. Проведение артикуляционной гимнастики (упражнения для тренировки языка, губ, щек и нижней челюсти для правильного произношения звуков и слогов).
2. Фонопедические упражнения (занятия с логопедом).

4. Консультация медицинского психолога**От 05.03.2019 г.**

Заключение: Легкие признаки утомления. Легкие когнитивные нарушения. MMSE – 25 баллов, MoCA – 25 баллов. Снижение объема слухо-речевой и оперативной памяти. Нарушения операционального мышления. Слабость мелкой моторики. Нарушения в выполнении координированных действий. Эмоциональная лабильность. HADS Тревожность – 8 баллов, депрессия – 3 балла. Субклиническая тревожность.

Рекомендации: Когнитивно-поведенческие техники на снижение тревожности. Когнитивный тренинг (метод обучения и научения, предполагающий активную интеллектуальную и мыслительную деятельность). Мнемотехники (специальные приемы и способы, облегчающие запоминание нужной информации и увеличивающие объем памяти путем образования ассоциаций). Психогимнастика (курс специальных занятий, направленных на развитие и коррекцию различных сторон психики).

5. Консультация офтальмолога**От 05.03.2019 г.**

Заключение: Гипертоническая ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Рекомендации: Наблюдение у офтальмолога по месту жительства.

Проведённое лечение

1. Контроль АД, ЧСС, температуры тела 3 раза в сутки, эластическая компрессия нижних конечностей со сменой 2 раза в сутки.

2. Парентерально (ежедневно, на 10 дней): цитиколин 1000 мг/4 мл в/в; этилметилгидроксипиридина сукцинат (церекард) 50 мг/мл в/в; раствор Рингера 500 мл в/в капельно; урапидил (эбрантил) 25 мг в/в капельно; магния сульфат 250 мг в/м.
3. Внутрь: омепразол (омез) 20 мг 1 раз в сутки; ацетилсалициловая кислота (ацекардол) 100 мг (во время ужина); аторвастатин 20 мг во время ужина, под контролем липидограммы и уровня трансаминаз; моксонидин 0,2-0,4 мг (сублингвально) при повышении АД свыше 140-150/90 мм рт. ст; бисопролол 2,5 мг (утром); лизиноприл 20 мг х 2 раза в сутки; индапамид 2,5 мг (утром); нифедипин (нифекард XL) 60 мг в 11:00 и 30 мг в 20:00.
4. Инсулин короткого действия (моноинсулин) подкожно, за 15 минут до еды, перед завтраком – 8 ЕД, перед обедом – 8 ЕД, перед ужином – 8 ЕД.
5. Инсулин продленного действия (биосулин Н), подкожно в 22:00 – 8 ЕД.
6. Физиотерапевтическое лечение, лечебная физическая культура, занятия с психологом, логопедом.

Состояние при выписке: Удовлетворительное. В результате проведенного лечения цифры АД стабилизированы на уровне 130/70 мм рт. ст. В неврологическом статусе отмечается положительная динамика в виде уменьшения выраженности дизартрии до остаточных элементов, частичного регресса левостороннего прозопареза, выросла сила в левых конечностях до 3,5 баллов, сохраняется левосторонняя гемигипестезия. Шкала реабилитационной маршрутизации – 3. Пациентка вертикализирована, ходит и обслуживает себя самостоятельно. Самостоятельно одевается, раздевается, ходит в туалет, ест и выполняет другие виды повседневной активности. Нуждается в помощи при выполнении сложных видов активности. Оценка по шкалам, баллов (при поступлении/при выписке):

- NIHSS 9/4;
- Рэнкина 5/2;
- индекс мобильности Ривермид 2/10;
- Бартел 20/85.

Рекомендации:

1. Ограничение соли, гипохолестеринемическая диета, основной вариант диеты с низким содержанием в пище углеводов.

2. Наблюдение и лечение у невролога, кардиолога, эндокринолога по месту жительства.
3. Явка к неврологу по месту жительства + гликемический контроль 14.03.2019 г.
4. Систематический контроль АД, ЧСС в течение суток, прием гипотензивных препаратов.
5. Самоконтроль гликемии и контроль гликемии натощак 1 раз в 3-4 дня.
6. Контроль ЭКГ в динамике, ОАК, гематокрита, тромбоцитов, показателей свертывающей системы крови, глюкозы крови, липидограммы, мочевины, креатинина в динамике через 3 месяца по месту жительства.
7. Выполнение рекомендаций специалистов.
8. Холтеровское мониторирование ЭКГ в плановом порядке.
9. В плановом порядке – анализ крови на альдостерон, кортизол, тестостерон, адренокортикотропный гормон.
10. Вторичная профилактика ОНМК согласно подобранной схеме приема препаратов с коррекцией доз при необходимости.

Терапия, на которой выписывается пациент:

1. Ацетилсалициловая кислота в кишечнорастворимой оболочке (ацеркадол) 100 мг вечером.
2. Бисопролол 2,5 мг (утром).
3. Лизиноприл 20 мг х 2 р/день.
4. Индапамид 2,5 мг (утром).
5. Пролонгированная форма нифедипина – (нифекард XL) 60 мг, в 11:00 и 30 мг в 20:00.
6. Аторвастатин 20 мг во время ужина, под контролем липидограммы и уровня трансаминаз.
7. При повышении АД свыше 140-150/90 мм рт. ст. – моксонидин 0,2-0,4 мг сублингвально.

8. Инсулин короткого действия (моноинсулин) подкожно за 15 минут до еды, перед завтраком – 8 ЕД, перед обедом – 8 ЕД, перед ужином – 8 ЕД.
9. Инсулин продленного действия (биосулин Н) подкожно в 22:00 8 ЕД.

Обсуждение

Безусловно, ввиду коморбидности, полипрагмазия в данном клиническом случае является неизбежной, во многом оправданной и часто наблюдается в клинической практике [3,5].

Однако, на наш взгляд, после стабилизации АД на уровне 130/90 мм рт. ст. было бы целесообразно рассмотреть возможность применения комбинированных эквивалентов антигипертензивных ЛП (например, Индапамид + Лизиноприл (Диротон Плюс), Бисопролол + Периндоприл (Престилол), Амлодипин + Аторвастатин + Периндоприл (Липертанс) и др.). Применение подобных комбинированных ЛП удобно для пациентов, позволяет уменьшить частоту и выраженность побочных эффектов, достичь лучшего суммарного эффекта, в том числе за счет модифицированного высвобождения действующих веществ.

Кроме этого, следует пересмотреть линию сахароснижающей терапии. В настоящее время обосновано мнение о том, что оптимальный подход к снижению сердечно-сосудистого риска у пациентов с диабетом должен быть направлен на агрессивное управление стандартными васкулярными факторами риска, а не только на интенсивный гликемический контроль. ЛП первого выбора остается метформин, имеющий значительную доказательную базу в отношении своей эффективности, безопасности, многоплановости эффектов и универсально сочетающийся со всеми группами сахароснижающих средств, в том числе, инсулином. В данном аспекте к нему примыкают препараты из «новых» групп: глифлозины (эмпаглифлозин) и аналоги глюкагонподобного пептида-1 (лираглутид). Однако, метформин и его пролонгированные формы (Глюкофаж Лонг) по-прежнему являются препаратами первой линии [7].

Заключение

Высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при СД, делает эту проблему актуальной не только в медицинском, но и общедемографическом аспектах, так как именно такие осложнения являются основной причиной смертности больных СД, в том числе трудоспособного возраста [4,12].

Основными причинами развития ОНМК у больных СД являются ускоренное развитие атеросклероза, снижение фибринолитической активности, повышение агрегации и адгезии тромбоцитов и, как следствие, повышенный риск развития тромбозов сосудов головного мозга. Важную роль в развитии цереброваскулярных патологий у больных СД играют: хроническая церебральная ишемия, эндотелиальная дисфункция, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока и цереброваскулярной реактивности, повышенная вязкость крови, нарушение синтеза простаглицина и др. [8]. Роль СД в развитии ОНМК не исчерпывается перечисленными механизмами, а является более сложной и многогранной.

К сожалению, в настоящее время диагностика, профилактика и лечение СД далеки от совершенства, в том числе по причине проблемы низкой комплаентности. Больные из-за незнания могут пропустить начальные симптомы заболевания, которые могли бы позволить своевременно предотвратить дальнейшее его развитие. Кроме того, многие используют самолечение, вместо обращения к специалисту. Необходимо активно проводить просветительскую работу с целью повышения уровня заинтересованности и грамотности населения в отношении своего здоровья. Крайне важно пропагандировать среди пациентов посещение школы диабета – проекта для тех, кто хочет узнать об этом заболевании больше. Практическое воплощение школ диабета в виде четко структурированных программ впервые осуществил немецкий диабетолог Майкл Бергер. В подобных школах пациентов обучают всем аспектам жизни с СД: начиная с нюансов инсулинотерапии, особенностей питания, двигательной активности до выбора профессии, деторождения, контрацепции [6]. Не менее актуальным представляется соблюдение алгоритма определения нарушений углеводного обмена, который заключается в следующих этапах:

- 1) Тщательный сбор анамнеза с указанием времени диагностики и/или клинической манифестации СД 2 типа.
- 2) Определение наличия симптомов гипергликемии.
- 3) Оценка лабораторных показателей:
 - а) Определение гликемии всем больным с ОНМК сразу при поступлении в стационар. При обнаружении гипергликемии ($\geq 6,1$ ммоль/л) в остром периоде ОНМК может быть рекомендовано определение HbA_{1c}, что позволяет своевременно диагностировать СД и прогнозировать течение ИИ [9].
 - б) Строгий мониторинг впервые выявленной гликемии до конца острого периода ОНМК, ее коррекция при необходимости, в сомнительных случаях – принятие решения о диагностике СД в конце острого периода сосудистых церебральных нарушений [9].

в) Контроль $\alpha 2$ -глобулинов, снижение которых наблюдается при СД [11].

Отдельного внимания заслуживает проблема полифармакотерапии у коморбидных пациентов. Для управления рисками вследствие полипрагмазии у пожилых больных (старше 65 лет) во многих странах мира используются критерии Бирса, которые, к сожалению, пока не нашли широкого применения в России. Очевидно, их внедрение может способствовать оптимизации применения ЛС у пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией [10].

Исключительно комплексный подход, включающий раннее выявление нарушений углеводного обмена, активное просвещение граждан, назначение адекватной патогенетической и персонифицированной терапии, обеспечит раннюю диагностику СД, улучшит прогноз заболевания и качество жизни пациентов с коморбидной патологией.

Список литературы

1. Богданов А.Н., Корнеева Е.В. Неврология для врачей общей практики: руководство. Ростов-на-Дону: Феникс, 2018. 286 с.
2. Брильман Дж., Коэн С. Неврология. Пер. с англ. П.П. Тихонова. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 224 с.
3. Ганцгорн Е.В., Алексеев А.Н. Клинический случай: "Трудный пациент" и проблема полиморбидности и полипрагмазии. *Медицина* 2018; (4): 99-108.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. М., 2018. 5 с.
5. Коморбидная патология в практической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017; 16(6): 5-56.
6. Мой диабет. Школа диабета (проект). 2008-2019 гг. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://moidiabet.ru/> (дата обращения: 01.11.2019).
7. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С. Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2017; 20(3): 210-219.
8. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2016. 576 с.
9. Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 288 с.
10. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический архив* 2016; 12: 94-102.
11. Ярец Ю.И. Специфические белки. Часть 1: практическое пособие для врачей. ГУ "РНПЦ РМИЭ", 2015. 21 с.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117-28.

Cardiovascular Comorbidity and Diabetes Mellitus (Clinical Case)

Gantsgorn E. V.¹

MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Pharmacology and Clinical Pharmacology

Nasyrova V. A.¹

4th year student, Pediatric Faculty

Shahbanov A. Sh.¹

4th year student, Pediatric Faculty

Alekseev A. N.²

General Practitioner, Consultative Diagnostic Center, Department for Medical Prevention

1 – Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

2 – Railway Clinical Hospital at the Rostov-Glavnyy Station, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding Author: Gantsgorn Elena Vladimirovna; **e-mail:** gantsgorn@inbox.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

A clinical case of a 50-year-old patient with diabetes mellitus type 2 with associated pathologies and their complications is described. The stages of diagnosis with verification of the data are considered, the tactics of the pharmacotherapy performed are analyzed.

Keywords: ischemic stroke, diabetes mellitus, hypertension, comorbidity

References

1. Bogdanov A.N., Korneeva E.V. *Nevrologiya dlya vrachej obshhej praktiki: rukovodstvo*. [Neurology for general practitioners: guide]. Rostov-on-Don: Feniks, 2018. (In Russ.)
2. Bril`man Dzh., Koe`n S. *Nevrologiya*. [Neurology]. Moscow: MEDpress-inform, 2015. (In Russ.)
3. Gantsgorn E.V., Alekseev A.N. *Klinicheskij sluchaj: "Trudny`j pacient" i problema polimorbidnosti i polipragmazii*. [Clinical case: "Difficult patient" and the problem of polymorbidity and polypharmacy]. *Medicina [Medicine]* 2018; (4): 99-108. (In Russ.)
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. *E`pidemiologiya saxarnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: kliniko-statisticheskij analiz po danny`m Federal`nogo registra saxarnogo diabeta*. [Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus]. Moscow, 2018. (In Russ.)
5. *Komorbidnaya patologiya v prakticheskoj praktike. Klinicheskie rekomendacii*. [Comorbid pathology in practice. Clinical recommendations]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. [Cardiovascular Therapy and Prevention] 2017; 16(6): 5-56. (In Russ.)
6. *Moj diabet. Shkola diabeta (proekt)* [My diabetes. Diabetes school (project)]. 2008-2019. Available at: <https://moidiabet.ru/> Accessed: 01.11.2019. (In Russ.)
7. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. *Mnogoplanovy`e e`ffekty` metformina u pacientov s saxarny`m diabetom 2 tipa*. [The multidimensional metformin's effects at patients with type 2 diabetes mellitus]. *Saxarny`j diabet [Diabetes mellitus]* 2017; 20(3): 210-219. (In Russ.)

8. Sakharny`j diabet tipa 2: ot teorii k praktike. [Type 2 diabetes: from theory to practice]. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow: MIA, 2016. (In Russ.)
9. Suslina Z.A., Piradov M.A. Insul`t: diagnostika, lechenie, profilaktika [Stroke: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform, 2017. (In Russ.)
10. Sychev D.A., Otdelenov V.A., Krasnova N.M., Il'ina E.S. Polipragmaziya: vzglyad klinicheskogo farmakologa [Polypragmasy: a view of a clinical pharmacologist]. *Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archive]* 2016; 12: 94-102. (In Russ.)
11. Yarecz Yu.I. Specificheskie belki. Chast` 1: prakticheskoe posobie dlya vrachej. [Specific proteins. Part 1: practical guide for doctors]. GU "RNPCh RMICh", 2015. (In Russ.)
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117-28.

Долгосрочные перспективы внелегочного персистирирования коронавируса SARS-CoV-2

Литвинов А. С.^{1,2}

к.м.н., ведущий научный специалист; заместитель генерального директора по медицинской части

Савин А. В.^{3,4}

ведущий специалист, врач-нефролог

Кухтина А.А.⁵

врач-ординатор, кафедра поликлинической терапии

1 – ООО «Медицинский центр «Агидель», г. Уфа, Россия

2 – Партнерство с ограниченной ответственностью «Metaco LLP», Лондон, Великобритания

3 – ООО «ЮгЭкоСервис», г. Ростов-на-Дону, Россия

4 – Ограниченное партнерство «Медицинская клиника «Гармония»», г. Ростов-на-Дону, Россия

5 – ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Литвинов Александр Сергеевич; **e-mail:** dirge@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Аннотация

В статье рассматриваются механизмы заражения SARS-CoV-2, межклеточные взаимодействия и пути передачи инфекции. Подробно освещены вопросы эпидемиологии COVID-19 и перспективы вовлечения других органов и систем, кроме дыхательной, в поддержание вирусной нагрузки. Выявлены проблемы иммунной защиты организма человека при инфицировании SARS-CoV-2. Проведены клинические параллели с вирусами-предшественниками, а именно SARS-CoV-1 и MERS-CoV. Выделены факторы риска инфицированности SARS-CoV-2, позволяющие прогнозировать характер течения и вероятные исходы COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, ангиотензин-превращающий фермент 2, ангиотензин 1-7, трансмембранная протеаза, серин 2, клетка-мишень, альвеоцит 2 типа

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-51-73

Для цитирования: Литвинов А. С., Савин А. В., Кухтина А. А. Долгосрочные перспективы внелегочного персистирирования коронавируса SARS-CoV-2. *Медицина* 2020; 8(1): 51-73.

Введение

За последние два десятилетия коронавирусная инфекция вызвала две масштабные пандемии: атипичную пневмонию (SARS) в 2002 г. и острый респираторный синдром (MERS) на Ближнем Востоке в 2012 г. [1].

В декабре 2019 года новый коронавирус (КВ) SARS-CoV-2 вызвал вспышку пневмонии в Ухане, Китай. Специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подтвердили риск данного заболевания для общественного здоровья всей планеты [2].

Ученые выделили SARS-CoV-2 из эпителиальных клеток дыхательных путей человека [3].

Было обнаружено, что генотип КВ SARS-CoV-2 был ближе к bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21, а спайковый гликопротеин (СБ) вируса, определяющий возможность связывания с клеточным рецептором, подобен КВ SARS-CoV, ответственному за вспышку тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС/SARS) в 2002 [4, 5].

Исследование китайских ученых выявило, что ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) является эндогенным спайковым белком (спайковый гликопротеин с S-доменом) SARS-CoV-2, который в составе комплекса АПФ2+SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ2, находящимся на мембране клетки-мишени [61].

АПФ2 и его биологическая роль в организме человека

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является постоянным объектом исследования ученых. Многообразие спектра биологических эффектов, осей взаимодействия с ферментами и большое количество активных веществ, которые образуются в процессе превращения ангиотензиногена, сопряжено со сложностью охвата всех эффектов РААС и определения ее важнейшей роли в жизнедеятельности организма человека.

Наиболее изучено влияние РААС и С/Н-доменов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) на системную гемодинамику, интратенальный кровоток и сердечно-сосудистую систему. В контексте нашего исследования экспрессия АПФ2 является ключевым звеном, определяющим инфицированность SARS-CoV-2, а также механизм проникновения этого штамма КВ в клетку. При этом хочется отметить, что исследований, посвященных изучению исключительно АПФ2, относительно немного. Однако нам удалось выявить некоторые биохимические параллели эффектов АПФ2, которые могут объяснять высокую вирулентность SARS-CoV-2 у человека. В почке АПФ локализуется в различных клетках, в т.ч. эпителиальных клетках проксимальных канальцев, эндотелии сосудов и мезангии клубочков почек.

Ангиотензиноген ферментируется ренином и превращается в неактивный пептид ангиотензин I (Ang I). После ферментирования цинк-содержащей металлопептидазой АПФ Ang I превращается в активную форму пептида – ангиотензин II (Ang II) [6, 7].

Кроме активации Ang II, АПФ образует дипептидазу His-Leu, которая, в свою очередь, способствует метаболизму вазоактивных веществ в почке, включая такие, как брадикинин и ангиотензин 1-7 (Ang 1-7) [8, 9].

Нам важно на этом этапе отметить, что ряд авторов демонстрировали, что ингибирование АПФ увеличивает активность Ang 1-7 и ослабляет, зависимое от АПФ, образование Ang 1-5 в проксимальных канальцах почек [10].

АПФ2 представляет собой металлопептидазу, сходную с АПФ, но ее карбоксипептидазная активность проявляется в расщеплении Ang II с образованием Ang 1-7. АПФ2 дополнительно гидролизует Ang I с образованием Ang 1-9; однако каталитическая константа Мишелиса-Ментена для АПФ2 примерно в 500 раз больше для преобразования Ang II в Ang 1-7. АПФ2 демонстрирует наибольшее значение величины константы Мишелиса-Ментена среди всех ферментов, которые превращают Ang I, Ang II или Ang 1-9 в Ang 1-7 [11].

АПФ2 обнаружен как в растворимых, так и в мембранно-ассоциированных формах в ряде тканей, включая почку, сердце, мозг, легкие и яички [12.]

Очевидно, что АПФ2 определяет экспрессию Ang II и, в конечном итоге, Ang 1-7 не только в почке, но и других органах, включая легкие [13-15].

Ангиотензин 1-7 и его биологическая роль в организме человека

Ang 1-7 экспрессируется в почках и его уровень сопоставим с уровнем Ang II. [16-18]. Эндопептидазы, такие как неприлизин, пролилолигопептидаза и тиметилигопептидаза, используют Ang I в качестве субстрата для генерации Ang 1-7. Причем уровень Ang 1-7 не зависит от образования Ang II в почке. Неприлизин представляет собой металлопептидазу, которая экспрессируется на щеточной границе проксимальных канальцев в почке и проявляет высокую каталитическую активность в отношении превращения Ang I в Ang 1-7. Исследователи предполагают, что образование Ang 1-7 зависит не только от АПФ2 или других карбоксипептидазоподобных ферментов, но существуют альтернативные пути генерации Ang 1-7 вне почки [19-23].

Ang 1-7 стимулирует выработку оксида азота (NO), посредством улучшения окислительного фосфорилирования и повышения уровня циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) [24,25]. Ang 1-7 также активирует клеточные фосфатазы, включая фосфатазу двойной специфичности МКР-1, в различных клетках, которая ослабляет активность MAP-киназы [26] Кроме того, Ang 1-7 напрямую увеличивает продукцию некоторых видов простагландинов, которые способствуют

вазодилатационному и натрийуретическому действию пептида [27]. Ang 1-7 также снижает гломерулярную экспрессию провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухолей-альфа (TNF- α); нормализует уровень белка раннего транскрипционного ответа (NFkB), который, в свою очередь, ассоциирован с системным воспалением [28]. В исследованиях на мышах Ang 1-7 снижает гломерулярную экспрессию цитокинового ингибитора, активирующего плазминоген-1 (PAI-1) и TGF- β 1, а также белка внеклеточного матрикса, коллагена и фибронектина. Кроме того, Ang 1-7 также проявляет противовоспалительные действия, уменьшая присутствие ED-1-положительных клеток в клубочках почек [29]. Исследования *ex vivo* на культивируемых мезангиальных клетках выявили сходные эффекты Ang 1-7, что свидетельствует о прямом действии данного пептида на уменьшение воспалительного ответа, замедление фиброза и снижение производства цитокинов [30]. Ассоциированное с сахарным диабетом повреждение клубочкового аппарата почки сопровождается заметным снижением Ang 1-7. При этом длительное подавление АПФ2 усугубляет повреждение и ослабляет протективные эффекты лечения ингибиторами АПФ. При этом уровень Ang 1-7 у крыс, получающих рамиприл, оказался повышен [31-33].

Таким образом, Ang 1-7, являясь основным субстратом, образуемым в процессе ферментирования Ang II АПФ2, демонстрирует способность повышать проницаемость сосудистой стенки, обладает локальным иммуносупрессивным действием, способствует вазодилатации посредством выработки NO, снижает выработку провоспалительных цитокинов, снижает воспалительный ответ, имеет внепочечный механизм генерации, и уровень его не зависит от уровня Ang II в почке, прием ингибиторов АПФ способен повышать уровень Ang 1-7 в организме.

Трансмембранная протеаза, серин 2 (ТМПРСС2) и ее биологическая роль

Сериновые протеазы трипсиноподобного семейства (СПТС) являются критическими эффекторами биологических процессов, участвующих в пищеварении, свертывании крови, фибринолизе и иммунных реакциях. Большая подгруппа этих ферментов локализована на плазматических мембранах различных клеток посредством карбокси-концевого трансмембранного домена (протеазы I типа); аминоконцевого трансмембранного домена с цитоплазматическим расширением (протеазы II типа) или посредством гликозил-фосфатидил-инозитоловой связи (GPI протеазы). Биологическая роль СПТС заключается в поддержании гомеостаза.

СПТС II типа являются самой распространенной группой СПТС с мембранной фиксацией. Они синтезируются с помощью аминоконцевого якоря, который не удаляется во время синтеза и служит трансмембранным доменом, позиционирующим СПТС на плазматической мембране. Подсемейство hepsin/TMPRSS (трансмембранная

протеаза/серин) состоит из семи членов, включая гепсин, TMPRSS2, TMPRSS3, TMPRSS4, TMPRSS5/спинезин, MSPL (мозаичная сериновая протеаза большой формы) и энтеропептидазу.

СПТС протеолитически расщепляет и активирует вирусные спайк-гликопротеины, облегчая слияние вирусов с мембранами клеток-мишеней. Спайковые белки синтезируются и поддерживаются в промежуточных состояниях фолдинга предшественников, а протеолиз обеспечивает рефолдинг и выделение энергии, необходимой для создания стабильных вирус-клеточных связей и дальнейшего слияния мембран.

Например, инфицирование коронавирусом SARS-CoV происходит с помощью двух независимых механизмов: протеолитического расщепления АПФ2, которое способствует поглощению вируса клеткой-мишенью и расщепления КВ спайк-гликопротеина, который активирует гликопротеин для независимого от катепсина-L входа в клетку-мишень хозяина. Данный механизм действия СПТ описан для спайк-гликопротеинов КВ 229Е (HCoV-229Е), КВ EMC (HCoV-EMC), F0 вируса Сендай (SeV), человеческого метапневмовируса (HMPV), вирусов парагриппа человека 1, 2, 3, 4а и 4b (HPIV), вируса гриппа А (штаммы H1N1, H3N2 и H7N9) [34-39].

ТМПРСС2 – это СПТС II типа, состоящая из 492 аминокислот (АК), которая экспрессируется на поверхности мембраны клетки и осуществляет регуляцию межклеточного взаимодействия. Экспрессия ТМПРСС2 наблюдается во многих клетках тканей и органов человека, включая такие, как предстательная, молочная и слюнная железы, желчный проток, почка, толстый и тонкий кишечник, яичник, желудок и легкие. В этих тканях мРНК ТМПРСС2 находится в эпителиальных клетках [40-42].

Полностью физиологическая роль ТМПРСС2 до конца не изучена. Известно, что экспрессия ТМПРСС2 снижет проницаемость белка в натрий-зависимом мембранном канале эпителиальной клетки, путем протеолитического расщепления натриевого канала [43]. Секретируемые формы ТМПРСС2 были обнаружены в семенных простатах человека, что указывает на его потенциальную роль в регуляции функции сперматогенеза [44]. Было показано, что в клетках рака предстательной железы ТМПРСС2 активирует PAR-2 [45]. Кроме того, ТМПРСС2 активирует вирус гриппа путем расщепления гемагглютинаина, что определяет роль данного фермента в качестве мембранного фактора, способствующего проникновению вируса в клетки дыхательных путей человека [46,47].

Наиболее важным в контексте нашей работы является тот факт, что каталитически активная форма ТМПРСС2 взаимодействует с АПФ2. [48]

Таким образом, роль ТМПРСС2 в инфицированности SARS-CoV-2 заключается в специфическом протеолитическом расщеплении спайк-гликопротеина вируса,

прикрепленного к S-домену АПФ2 и облегчении проникновения вируса через плазматическую мембрану в клетку-мишень.

Экспрессия АПФ2 в качестве предиктора тяжести COVID 19

Ранее, в нашей работе, мы указывали, что экспрессия АПФ2 наблюдается в альвеоцитах, эндотелии артерий и вен, гладкомышечных клетках, эпителии проксимальных почечных канальцев и энтероцитах. [49,50]. АПФ2 экспрессируется на мембране энтероцитов, где выступает в качестве кофермента для всасывания аминокислот из пищи [54].

Важно отметить, что мРНК АПФ2 выявляется, главным образом, в тонком и толстом кишечнике, двенадцатиперстной кишке, почках, яичках и желчном пузыре. Уровень его экспрессии в альвеоцитах, по сравнению с другими клетками, минимален. Кроме того, данные двух исследований показывают, что только 2 из 4599 и 13 из 540 эпителиальных клеток легкого, экспрессируют регистрируемый инструментально уровень АПФ2. Причем эти данные противоречат результатам исследования, проведенного в 1993 г. [51-53]

Некоторые авторы, изучающие COVID 19, предполагают наличие иных, отличных от воздушно-капельного, путей передачи вируса SARS-CoV-2. При этом, ориентируясь на уровень экспрессии АПФ2, достигающий своего максимума в кишечнике и почке, они предлагают рассмотреть альтернативный фекально-оральный механизм передачи SARS-CoV-2, не исключая также и парентеральный путь, так как обнаружили присутствие SARS-CoV-2 в кале и моче инфицированных. Косвенно, это подтверждается высоким родством штамма SARS-CoV-2 и SARS-CoV, а персистенция SARS-CoV в организме в 70% случаев сопровождалась диареей [55,56].

Часто наблюдаемая полиорганная недостаточность при COVID-19, которую отмечают некоторые авторы, ассоциируется именно с экспрессией АПФ2 в клетках других органов [57-59].

Главный вопрос, который требует ответа, это причина преимущественного повреждения альвеоцитов SARS-CoV-2. Физиологически, обширная площадь поверхности легких повышает риск заражения именно воздушно-капельным путем. Биологический механизм повреждения легких оказался связан с тем, что 83% альвеоцитов, экспрессирующих АПФ2, относятся к альвеоцитам II типа и являются клетками-мишенями для SARS-CoV-2. При проведении генетического исследования альвеоцитов II типа выяснено, что именно эти клетки содержат регуляторные гены необходимые для жизненного цикла вируса; сборки и репликации вирусного генома, а кроме того, предполагается, что экспрессия АПФ2 в альвеоцитах типа II облегчает репликацию вируса SARS-CoV-2 [60].

Механизм инфицирования SARS-CoV-2

Исследование китайских ученых выявило, что ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) является эндогенным спайковым белком (спайковый гликопротеин с S-доменом) SARS-CoV-2, который в составе комплекса АПФ2+SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ2, находящимся на мембране клетки-мишени. Причем этот же механизм продемонстрировали KB SARS-CoV и HCoV-NL63. Также было доказано, что SARS-CoV-2 не использует другие клеточные рецепторы такие, как аминокептидаза N и дипептидилпептидаза 4, в отношении которых другие KB проявляли тропность. Эти данные свидетельствуют о том, что АПФ2 играет ключевую роль в проникновении в клетку-мишень SARS-CoV-2, поэтому клетки, экспрессирующие АПФ2, восприимчивы к инфекции [61-65].

С помощью методов секвенирования одноклеточной РНК и одноклеточных транскриптомов, основанных на общедоступной базе данных, исследователи проанализировали профиль экспрессии РНК АПФ2 для некоторых клеток. Высокая экспрессия АПФ выявлена в альвеоцитах 2 типа; клетках пищевода, энтероцитах подвздошной и толстой кишки; холангиоцитах; кардиомиоцитах, эпителии проксимальных канальцев почки; уротелии [66-74].

Продолжение исследования секвенирования одноклеточных профилей РНК подтвердило экспрессию АПФ2 в полости рта. Уровень экспрессии АПФ2 был выше на языке, чем на эпителии щеки и десны [75]. Кроме того, было выяснено, что АПФ2 экспрессируется в лимфоцитах слизистой полости рта, кишечника и легких [76].

Пути заражения и патогенез SARS-CoV-2 до конца не изучены, и выявление механизма заражения вирусом клеток-мишеней становится первоочередной задачей.

Из 14 остатков спайк-белков, которые в случае SARS-CoV определяют взаимодействие с АПФ2, 8 аминокислот полностью сохраняются в гомологичном спайк-белке SARS-CoV-2 [77,78]. Важно отметить, что в сравнении с ранее изученными штаммами SARS-CoV, SARS-CoV-2 в комплексе с АПФ2 для инфицирования клетки использует рецепторы к АПФ2 гораздо эффективнее, чем SARS-CoV (штамм 2003 года), но менее эффективно, чем SARS-CoV (штамм 2002 года). Мутация спайк-белков SARS-CoV-2 определяет высокую патогенность, по сравнению с предшествующими штаммами [79,80].

Принципиальная схема инфицирования SARS-CoV-2 представляет собой последовательный процесс, типичный для штаммов бета-КВ. Проникновение бета-КВ это многоступенчатый процесс, включающий использование нескольких отдельных доменов в шипе, которые обеспечивают прикрепление вируса к клеточной поверхности, взаимодействие с рецептором, процессинг протеазы и слияние мембран [81].

Для бета-КВ одна область белка шипа, называемая рецептор-связывающим доменом (РСД), опосредует взаимодействие с рецептором клетки-хозяина. После связывания с рецептором, протеаза хозяина, расположенная на поверхности клетки-мишени, расщепляет шип, который высвобождает пептид слияния шипа с рецептором, облегчая проникновение вируса [82-85]. РСД бета-коронавирусов линии В представляет собой единый непрерывный домен, который содержит всю структурную информацию, необходимую для взаимодействия с рецептором клетки-мишени хозяина [86]. После связывания с рецептором клетки-мишени мембранная протеаза (ТМПСС2) расщепляет спайк-гликопротеин, высвобождая пептид, и обеспечивая проникновение вируса в клетку хозяина [87].

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что проникновение SARS-CoV-2 в клетку-мишень хозяина зависит от экспрессии АПФ 2 и использует рецептор к АПФ2 на поверхности клетки для входа [88].

Уникальность SARS-CoV-2 заключается в том, что механизм его проникновения в клетку-мишень имеет общие черты с SARS-CoV, в части использования АПФ2 и рецептора АПФ2, и MERS-CoV, в части использования трансмембранной сериновой протеазы клетки-мишени для расщепления спайк-гликопротеина.

Таким образом, активность проникновения или степень инфицированности SARS-CoV-2 определяется тремя эндогенными факторами: экспрессия АПФ2, активность ТМПСС2 и наличие рецепторов к АПФ2 на мембране клетки-мишени.

Обсуждение

Механизм заражения SARS-CoV-2 определяется эндогенными факторами организма человека. Причем уникальность сложившейся ситуации позволяет предполагать дальнейшее увеличение масштаба патологии и прогрессирования COVID 19 именно с позиций биохимии и патофизиологии процесса инфицирования. Повышенная тропность SARS-CoV-2 к АПФ2, обилие рецепторов к АПФ2 на мембранах клеток позволяет комплексу SARS-CoV-2 и АПФ2 беспрепятственно связываться с S-доменом рецептора АПФ2. Физиологическая роль АПФ2, заключающаяся преимущественно в экспрессии Ang 1-7, обуславливает не только низкую активность иммунной системы, но и создает благоприятные условия для выживания вируса в организме человека.

Мы предполагаем, что после связывания с S-доменом рецептора АПФ2 на мембране клетки, ТМПСС2 расщепляет спайк-гликопротеин, высвобождая пептид, и обеспечивая проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетку хозяина. [61-65, 88] При этом АПФ2 продолжает свое биологическое действие, повышая уровень Ang 1-7, который, в свою очередь, способствует повышению проницаемости сосудистой стенки, снижает выработку

провоспалительных цитокинов, улучшает перфузию крови в альвеоцитах в том числе, снижает локальный иммунный ответ [24-33].

Именно большая площадь поверхности и воздушно-капельный механизм распространения инфекции делает легкие уязвимыми для SARS-CoV-2 [60].

Мы можем лишь предполагать, что происходит после фазы репликации вируса в альвеоците и выхода его в окружающее пространство. Однако, учитывая биологическое действие Ang 1-7 и экспрессию АПФ2 можно предположить, что большая часть вирусных комплексов оседает на близлежащих альвеоцитах и продолжает свой жизненный путь, но нельзя исключить возможность дальнейшей транспортировки комплекса SARS-CoV-2 и АПФ2 в другие органы и системы на клетки с высокой экспрессией АПФ2.

Абсолютное большинство авторов рассматривают альвеоциты в качестве преимущественной мишени для SARS-CoV-2. Действительно, симптоматическая картина заболевания наиболее ярко проявляет себя именно в контексте повреждения легких, развитием дыхательной недостаточности и прогрессирующим быстрым снижением функции дыхания у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Тем не менее, патофизиологические и биохимические аспекты персистенции вируса SARS-CoV-2 в организме подводят нас к очень сложной проблеме долгосрочного прогноза для пациентов, страдающих или пострадавших от COVID 19.

Широко обсуждается повышенная тропность SARS-CoV-2 к АПФ2 организма человека. В отличие от KB SARS-CoV, KB SARS-CoV-2 использует исключительно этот фермент для локализации на рецепторе АПФ2 клетки-мишени. Следовательно, именно экспрессия АПФ2 определяет степень инфицированности SARS-CoV-2 у человека. Предположительно, находясь в связанном состоянии комплекса SARS-CoV-2 и АПФ2, KB не проявляет патологической активности до тех пор, пока не проникнет в клетку-мишень, где запускаются процессы репликации и сборки новых вирусов. Остается открытым вопрос, а распознается ли иммунной системой хозяина данный комплекс? Или связанное состояние позволяет SARS-CoV-2 оставаться невидимым для антиген-презентирующих клеток? [89]

Большинство исследователей указывают, что максимальная экспрессия АПФ2 наблюдается не в альвеоцитах II типа, а в клетках предстательной железы, проксимальных почечных канальцев, энтероцитах, эндотелии сосудов, гладкомышечных клетках артерий и т.д. Можно предположить, что данные органы и системы органов являются своеобразным депо комплекса SARS-CoV-2 и АПФ2.

В источниках имеются неопровержимые доказательства вовлечения в патологический процесс при COVID 19 почек, по типу острого канальцевого некроза [90-92]; кишечника [51-59]. Более того, для течения COVID 19 поражение кишечника наблюдается в 3% случаев.

Очевидно, что воздушно-капельный механизм инфицирования является наиболее масштабным для массового заражения людей SARS-CoV-2. Тем более, что высокая экспрессия АПФ2 наблюдается в эпителиальных клетках полости рта и на языке, что облегчает проникновение вируса в организм [75,76].

Авторы отмечают потенциально существующие и пока не локализованные пути передачи SARS-CoV-2 по фекально-оральному или парентеральному механизму. Однако, наличие SARS-CoV-2 в кале и моче инфицированных убедительно доказывают, что данные пути заражения и поддержания персистенции вируса в окружающей среде представляют опасность для дальнейшего инфицирования людей [55-56].

Существуют данные, что SARS-специфичные антитела у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV, сохраняли клинический уровень в течение двух лет. Однако в течение третьего года после заболевания происходило резкое снижение уровня антител.

Можно предположить, что очаги депонирования вируса в перспективе станут источником реинфекции. Таким образом, роль клеточного и гуморального иммунитета при COVID 19 все еще остается не до конца установленной. [93]

Кроме того, учитывая данные о SARS-CoV, которые менял свои антигенные свойства в 2003 г. по сравнению с 2002 г., проявляя изменение тропности к АПФ2 [79,80], мы не можем быть до конца уверенными, что существующий штамм SARS-CoV-2 останется неизменным.

Заключение

В нашей работе мы предложили альтернативный взгляд на проблему заболеваемости COVID 19 и инфицированности SARS-CoV-2. Основываясь на биологических и биохимических процессах, определяющих жизнедеятельность вируса в организме хозяина, мы предполагаем, что ситуация с COVID 19 не исчерпывается исключительно легочными проявлениями болезни.

Альтернативные пути передачи SARS-CoV-2, включающие в себя фекально-оральный и, вероятно, парентеральный механизмы, могут объяснить быстрое распространение инфекции. Кроме того нельзя исключить, что дополнительное исследование образцов мочи и кала на содержание SARS-CoV-2 позволит повысить чувствительность и понизить вероятность ложноотрицательных тестов при обследовании пациентов с подозрением на COVID 19.

За рамками данной публикации мы оставили некоторые свои логические построения, основанные на данных современной фармакологии и применения лекарственных

средств, особенно для лечения артериальной гипертензии, гендерные и возрастные особенности инфицированной популяции. Наша попытка представить механизм заражения SARS-CoV-2 направлена в большей степени на привлечение внимания исследователей и клиницистов к долгосрочным перспективам персистенции SARS-CoV-2 в организме человека и возможного его депонирования в клетках высоко экспрессирующих АПФ2.

Список литературы

1. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; (14): 523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81
2. Chen Y, Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020; 92(4): 418-423. doi: 10.1002/jmv.25681
3. Zhu N. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N. Engl. J. Med.* 2019; 382: 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
4. Lu R. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
5. Ji W., Wang W., Zhao X., Zai J., Li X. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. *J. Med. Virol.* 2020; (92): 433-440. doi: 10.1002/jmv.25682.
6. Rice G.I., Thomas D.A., Grant P.J., Turner A.J., Hooper N.M. Evaluation of angiotensin converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J.* 2004; (383): 45-51.
7. Turner A.J., Hooper N.M. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *TIPS.* 2002; (23): 177-183.
8. Chappell M.C. Emerging evidence for a functional angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7) mas receptor axis; more than regulation of blood pressure? *Hypertension.* 2007; (50): 596-599.
9. Chappell M.C., Modrall J.G., Diz D.I., Ferrario C.M. Novel aspects of the renal renin-angiotensin system: angiotensin-(1-7), ACE2 and blood pressure regulation. In: Suzuki H., Saruta T., editors. *Kidney and Blood Pressure Regulation.* Basel; Karger: 2004.
10. Chappell M.C., Pirro N.T., Sykes A., Ferrario C.M. Metabolism of angiotensin-(1-7) by angiotensin converting enzyme. *Hypertension.* 1998; (31): 362-367.
11. Vickers C., Hales P., Kaushik V., Dick L., Gavin J., Tang J., Godbout K., Parsons T., Baronas E., Hsieh F., Acton S., Patane M., Nichols A., Tummino P. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2002; (277): 14838-14843.
12. Oudit G.Y., Herzenberg A.M., Kassiri Z., Wong D., Reich H., Khokha R., Crackower M.A., Backx P.H., Penninger J.M., Scholey J.W. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis. *Am J Pathol.* 2006; (168): 1808-1820.
13. Ye M., Wysocki J., William J., Soler M.J., Cokic I., Battle D. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: Implications for albuminemia in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2006; (17): 3067-3075.

14. Pendergrass K.D., Pirro N.T., Westwood B.M., Ferrario C.M., Brosnihan K.B., Chappell M.C. Sex differences in circulating and renal angiotensins of hypertensive mRen(2). Lewis but not normotensive Lewis rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; (295): 10-20.
15. Prieto M.C., Gonzalez-Villalobos R.A., Botros F.T., Martin V.L., Pagan J., Satou R., Lara L.S., Feng Y., Fernandes F.B., Kobori H., Casarini D.E., Navar L.G. Reciprocal changes in renal ACE/ANG II and ACE2/ANG 1-7 are associated with enhanced collecting duct renin in Goldblatt hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011; (300): 749-755.
16. Allred A.J., Diz D.I., Ferrario C.M., Chappell M.C. Pathways for angiotensin-(1-7) metabolism in pulmonary and renal tissues. *Am J Physiol*. 2000; (279): 841-850.
17. Chappell M.C., Allred A.J., Ferrario C.M. Pathways of angiotensin-(1-7) metabolism in the kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; (16): 22-26.
18. Chappell M.C., Gomez M.N., Pirro N.T., Ferrario C.M. Release of angiotensin-(1-7) from the rat hindlimb: influence of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 2000; (35): 348-352.
19. Velez J.C., Ryan K.J., Harbeson C.E., Bland A.M., Budisavljevic M.N., Arthur J.M., Fitzgibbon W.R., Raymond J.R., Janech M.G. Angiotensin I is largely converted to angiotensin (1-7) and angiotensin (2-10) by isolated rat glomeruli. *Hypertension*. 2009; (53): 790-797.
20. Yamamoto K., Chappell M.C., Brosnihan K.B., Ferrario C.M. In vivo metabolism of angiotensin I by neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1992; (19): 692-696.
21. Sampaio W.O., dos Santos R.A., Faria-Silva R., de Mata Machado L.T., Schiffrin E.L., Touyz R.M. Angiotensin-(1-7) through receptor mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways. *Hypertension*. 2007; (49): 185-192.
22. Weiss D., Kools J.J., Taylor W.R. Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Circulation* 2001; (103): 448-454.
23. Su Z., Zimpelmann J., Burns K.D. Angiotensin-(1-7) inhibits angiotensin II stimulated phosphorylation of MAP kinases in proximal tubular cells. *Kidney Int*. 2006; (69): 2212-2218.
24. Iyer S.N., Yamada K., Diz D.I., Ferrario C.M., Chappell M.C. Evidence that prostaglandins mediate the antihypertensive actions of angiotensin (1-7) during chronic blockade of the renin angiotensin system. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000; (36): 109-117.
25. Giani J.F., Munoz M.C., Pons R.A., Cao G., Toblli J.E., Turyn D., Dominici F.P. Angiotensin-(1-7) reduces proteinuria and diminishes structural damage in renal tissue of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011; (300): 272-282.
26. Yamamoto K., Chappell M.C., Brosnihan K.B., Ferrario C.M. In vivo metabolism of angiotensin I by neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1992; (19): 692-696.
27. Zhang J., Noble N.A., Border W.A., Huang Y. Infusion of angiotensin-(1-7) reduces glomerulosclerosis through counteracting angiotensin II in experimental glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; (298): 579-588.
28. Soler M.J., Wysocki J., Ye M., Lloveras J., Kanwar Y., Batlle D. ACE2 inhibition worsens glomerular injury in association with increased ACE expression in streptozotocin induced diabetic mice. *Kid Int*. 2007; (72): 614-623.
29. Tikellis C., Bialkowski K., Pete J., Sheehy K., Su Q., Johnston C., Cooper M., Thomas M. ACE2 deficiency modifies renoprotection afforded by ACE inhibition in experimental diabetes. *Diabetes* 2008; (57): 1018-1025.

30. Wong D.W., Oudit G.Y., Reich H., Kassiri Z., Zhou J., Liu Q.C., Backx P.H., Penninger J.M., Herzenberg A.M., Scholey J.W. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 (Ace2) accelerates diabetic kidney injury. *Am J Pathol.* 2007; (171): 438-451.
31. Glowacka I., Bertram S., Muller M.A., Allen P., Soilleux E., Pfefferle S., Steffen I., Tsegaye T.S., He Y., Gnirss K., Niemeyer D., Schneider H., Drosten C., Pohlmann S. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J. Virol.* 2011; (85): 4122-4134.
32. Bertram S., Dijkman R., Habjan M., Heurich A., Gierer S., Glowacka I., Welsch K., Winkler M., Schneider H., Hofmann-Winkler H., Thiel V., Pohlmann S. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J. Virol.* 2013; (87): 6150-6160.
33. Abe M., Tahara M., Sakai K., Yamaguchi H., Kanou K., Shirato K., Kawase M., Noda M., Kimura H., Matsuyama S., Fukuhara H., Mizuta K., Maenaka K., Ami Y., Esumi M., Kato A., Takeda M. TMPRSS2 is an activating protease for respiratory parainfluenza viruses. *J. Virol.* 2013; (87): 11930-11935.
34. Shirato K., Kawase M., Matsuyama S. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection mediated by the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J. Virol.* 2013; (87): 12552-12561.
35. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S., Liepold T., Jahn O., Pohlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J. Virol.* 2014; (88): 1293-1307.
36. Vaarala M.H., Porvari K.S., Kellokumpu S., Kyllonen A.P., Vihko P.T. Expression of transmembrane serine protease TMPRSS2 in mouse and human tissues. *J. Pathol.* 2001; (193): 134-140.
37. Chen Y.W., Lee M.S., Lucht A., Chou F.P., Huang W., Havighurst T.C., Kim K., Wang J.K., Antalis T.M., Johnson M.D., Lin C.Y. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am. J. Pathol.* 2010; (176): 2986-2996.
38. Donaldson S.H., Hirsh A., Li D.C., Holloway G., Chao J., Boucher R.C., Gabriel S.E. Regulation of the epithelial sodium channel by serine proteases in human airways. *J Biol Chem.* 2002; (277): 8338-8345.
39. Chen Y.W., Lee M.S., Lucht A., Chou F.P., Huang W., Havighurst T.C., Kim K., Wang J.K., Antalis T.M., Johnson M.D., Lin C.Y. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am J Pathol.* 2010; (176): 2986-2996.
40. Wilson S., Greer B., Hooper J., Zijlstra A., Walker B., Quigley J., Hawthorne S. The membrane-anchored serine protease, TMPRSS2, activates PAR-2 in prostate cancer cells. *Biochem J.* 2005; (388): 967-972.
41. Bottcher-Friebertshauser E., Freuer C., Sielaff F., Schmidt S., Eickmann M., Uhlendorff J., Steinmetzer T., Klenk H.D., Garten W. Cleavage of influenza virus hemagglutinin by airway proteases TMPRSS2 and HAT differs in subcellular localization and susceptibility to protease inhibitors. *J Virol.* 2010; (84): 5605-5614.
42. Bottcher E., Matrosovich T., Beyerle M., Klenk H.D., Garten W., Matrosovich M. Proteolytic activation of influenza viruses by serine proteases TMPRSS2 and HAT from human airway epithelium. *J Virol.* 2006; (80): 9896-9898.
43. Shulla A., Heald-Sargent T., Subramanya G., Zhao J., Perlman S., Gallagher T. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J. Virol.* 2011; (85): 873-882.

44. Hamming I., Timens W., Bultuis M.L. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; (203): 631-637. Available at: www.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.1570/
45. Sims A.C., Baric R.S., Yount B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J. Virol.* 2005; (79): 15511-15524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1316022/>
46. Vieira Braga F.A., Kar G., Berg M. A cellular census of human lungs identifies novel cell states in health and in asthma. *Nat. Med.* 2019; (25): 1153-1163. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0468-5>
47. Xu Y., Mizuno T., Sridharan A. Single-cell RNA sequencing identifies diverse roles of epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *JCI Insight.* 2016; (1): 134-139.
48. Yun Chen, Yao Guo, Yihang Pan, Zhizhuang Joe Zhao. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 525 (1): 135-140. doi:10.1016/j.bbrc.2020.02.071
49. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A., Trichereau J., Ishiguro H., Paolino M., Sigl V., Hanada T., Hanada R., Lipinski S., Wild B., Camargo S.M., Singer D., Richter A., Kuba K., Fukamizu A., Schreiber S., Clevers H., Verrey F., Rosenstiel P., Penninger J.M. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012; 487(7408): 477-481. doi: 10.1038/nature11228
50. Hui D.S.C., Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect. Dis. Clin.* 2019; (33): 869-889. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552019300571?via%3Dihub//Ho>
51. Ishue M.L., DeBolt C., Lindquist S. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*; 2020; Jan 31. Available at: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001191?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
52. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323 (11): 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
53. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
54. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He H., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D.S.C., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R., Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J., Li S., Wang J., Liang Z., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Y., Peng P., Wang J., Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zhong N. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv.* 2020; doi: 10.1101/2020.02.06.20020974
55. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan COVID-19. *medRxiv.* 2020; doi:10.1101/2020.01.26.919985
56. Xu X. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.* 2020; doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
57. Zou X. The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020; Available at: www.journal.hep.com.cn/fmd/EN/10.1007/s11684-020-0754-0
58. Zhou P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; (579): 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

59. Li W. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; (426): 450-454. doi: 10.1038/nature02145.
60. Hofmann H. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2005; (102): 7988-7993. doi:10.1073/pnas.0409465102
61. Zhao Y. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. Preprint. 2020; Available at: www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.26.919985v1
62. Zhang, H. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. Preprint. 2020; Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927806v1>
63. Chai X. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. Preprint. 2020; Available at: www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1
64. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y., Yagil C., Kozieradzki I., Scanga S.E., Oliveira-dos-Santos A.J., da Costa J., Zhang L., Pei Y., Scholey J., Ferrario C.M., Manoukian A.S., Chappell M.C., Backx P.H., Yagil Y., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002; 417(6891): 822-828. doi: 10.1038/nature00786
65. Danilczyk U., Sarao R., Remy C., Benabbas C., Stange G., Richter A., Arya S., Pospisilik J.A., Singer D., Camargo S.M., Makrides V., Ramadan T., Verrey F., Wagner C.A., Penninger J.M. Essential role for collectrin in renal amino acid transport. *Nature* 2006; 444(7122): 1088-1091. doi: 10.1038/nature05475.
66. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., Zou W., Zhan J., Wang S., Xie Z., Zhuang H., Wu B., Zhong H., Shao H., Fang W., Gao D., Pei F., Li X., He Z., Xu D., Shi X., Anderson V.M., Leong A.S. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005; 202(3): 415-424. doi: 10.1084/jem.20050828.
67. Ding Y., He L., Zhang Q., Huang Z., Che X., Hou J., Wang H., Shen H., Qiu L., Li Z., Geng J., Cai J., Han J., Li X., Kang W., Weng D., Liang P., Jiang S. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004; (203): 622-630. doi: 10.1002/path.1560
68. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C., Lely A.T., Navis G.J., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; (203): 631-663. doi: 10.1002/path.1570.
69. Ren X. Analysis of ACE2 in polarized epithelial cells: surface expression and function as receptor for severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *J. Gen. Virol*. 2006; (87): 1691-1695. doi: 10.1099/vir.0.81749-0
70. Hao Xu, Liang Zhong, Jiabin Deng, Jiakuan Peng, Hongxia Dan, Xin Zeng, Taiwan Li, Qianming Chen. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020; (12): 8.
71. Al-Tawfiq J.A., Zumla A., Memish Z.A. Travel implications of emerging coronaviruses: SARS and MERS-CoV. *Travel. Med. Infect. Dis*. 2014; (12): 422-428. doi:10.1016/j.tmaid.2014.06.007.
72. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; (12): 23-28. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
73. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; (395): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

74. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J. Virol.* 2020; (46): 35–36. doi: 10.1128/JVI.00127-20
75. Li, F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu. Rev. Virol.* 2016; (3): 237-261.
76. Simmons G., Zmora P., Gierer S., Heurich A., Pohlmann, S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res.* 2013; (100): 605-614.
77. Matsuyama, S. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J. Virol.* 2010; (84): 12658-12664.
78. Bertram S. Cleavage and activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by human airway trypsin-like protease. *J. Virol.* 2011; (85): 13363-13372.
79. Belouzard S., Chu V.C., Whittaker G.R. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2009; (106): 5871-5876.
80. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* 2005; (309): 1864-1868.
81. Millet J.K., Whittaker G.R. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res.* 2015; (202): 120-134.
82. Woodward Davis A.S., Roozen H.N., Dufort M.J., DeBerg H.A., Delaney M.A., Mair F., Erickson J.R., Slichter C.K., Berkson J.D., Klock A.M., Mack M., Lwo Y., Ko A. The human tissue-resident CCR5(+) T cell compartment maintains protective and functional properties during inflammation. *Sci Transl Med.* 2019; 11(521): 871-878. doi:10.1126/scitranslmed.aaw8718
83. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Nature* 2020; (24): 132–133. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193. 32172546
84. Diao B., Feng Z., Wang C., Wang H., Liu L., Wang C. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *MedRxiv.* 2020; (200): 31-36.
85. Xu D., Zhang H., Gong H., Chen J., Ye J., Meng T. Identification of a Potential Mechanism of Acute Kidney Injury During the Covid-19 Outbreak: A Study Based on Single-Cell Transcriptome Analysis. Preprints. 2020 Feb. Available at: www.preprints.org/manuscript/202002.0331/v1
86. Haddadi S., Vaseghi-Shanjani M., Yao Y., Afkhami S., D'Agostino M.R., Zganiacz A., Jeyanathan M., Xing Z. Mucosal-Pull Induction of Lung-Resident Memory CD8 T Cells in Parenteral TB Vaccine-Primed Hosts Requires Cognate Antigens and CD4 T Cells. *Front Immunol.* 2019; (10): 2075. doi: 10.3389/fimmu.2019.02075

Long-Term Prospects of Extrapulmonary Persistence of SARS-COV-2 Coronavirus

Litvinov A. S.^{1,2}

MD, PhD, Leading Scientific Specialist; Deputy General Director for Medical Issues

Savin A. V.^{3,4}

Leading Specialist, Nephrologist

Kuhtina A. A.⁵

Resident Physician, Chair for Outpatient Therapy

1 – "Metaco LLP", London, United Kingdom

2 – LLC "Agidel Medical center", Ufa, Russia

3 – YugEkoService LLC, Rostov-on-Don, Russia

4 – Limited Partnership "Harmony Medical Clinic", Rostov-on-Don, Russia

5 – Moscow State Medical and Dental University Named After A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding Author: Litvinov S. Alexander; **e-mail:** dirge@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship

Abstract

In this article we discussed the mechanisms of infection with SARS-CoV-2, intercellular interactions and ways of infection transmission. We considered the epidemiology of COVID-19 and covered in detail the prospects of involving other organs and systems other than the respiratory system in maintaining the viral load. Problems of immune protection of the human body during infection with SARS-CoV-2 have been identified. Clinical parallels with progenitor viruses, namely SARS-CoV-1 and MERS-CoV, have been drawn. Risk factors for SARS-CoV-2 infection were identified, which allow predicting the course and probable outcomes of COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, angiotensin converting enzyme 2, angiotensin 1-7, transmembrane protease, serine 2, target cell, type 2 alveocyte

References

1. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; (14): 523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81
2. Chen Y, Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020; 92(4): 418-423. doi: 10.1002/jmv.25681
3. Zhu N. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N. Engl. J. Med.* 2019; 382: 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
4. Lu R. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
5. Ji W., Wang W., Zhao X., Zai J., Li X. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. *J. Med. Virol.* 2020; (92): 433-440. doi: 10.1002/jmv.25682.
6. Rice G.I., Thomas D.A., Grant P.J., Turner A.J., Hooper N.M. Evaluation of angiotensin converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J.* 2004; (383): 45-51.

7. Turner A.J., Hooper N.M. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *TIPS*. 2002; (23): 177-183.
8. Chappell M.C. Emerging evidence for a functional angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7) mas receptor axis; more than regulation of blood pressure? *Hypertension*. 2007; (50): 596-599.
9. Chappell M.C., Modrall J.G., Diz D.I., Ferrario C.M. Novel aspects of the renal renin-angiotensin system: angiotensin-(1-7), ACE2 and blood pressure regulation. In: Suzuki H., Saruta T., editors. *Kidney and Blood Pressure Regulation*. Basel; Karger: 2004.
10. Chappell M.C., Pirro N.T., Sykes A., Ferrario C.M. Metabolism of angiotensin-(1-7) by angiotensin converting enzyme. *Hypertension*. 1998; (31): 362-367.
11. Vickers C., Hales P., Kaushik V., Dick L., Gavin J., Tang J., Godbout K., Parsons T., Baronas E., Hsieh F., Acton S., Patane M., Nichols A., Tummino P. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2002; (277): 14838-14843.
12. Oudit G.Y., Herzenberg A.M., Kassiri Z., Wong D., Reich H., Khokha R., Crackower M.A., Backx P.H., Penninger J.M., Scholey J.W. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis. *Am J Pathol*. 2006; (168): 1808-1820.
13. Ye M., Wysocki J., William J., Soler M.J., Cokic I., Battle D. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: Implications for albuminemia in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2006; (17): 3067-3075.
14. Pendergrass K.D., Pirro N.T., Westwood B.M., Ferrario C.M., Brosnihan K.B., Chappell M.C. Sex differences in circulating and renal angiotensins of hypertensive mRen(2). Lewis but not normotensive Lewis rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; (295): 10-20.
15. Prieto M.C., Gonzalez-Villalobos R.A., Botros F.T., Martin V.L., Pagan J., Satou R., Lara L.S., Feng Y., Fernandes F.B., Kobori H., Casarini D.E., Navar L.G. Reciprocal changes in renal ACE/ANG II and ACE2/ANG 1-7 are associated with enhanced collecting duct renin in Goldblatt hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011; (300): 749-755.
16. Allred A.J., Diz D.I., Ferrario C.M., Chappell M.C. Pathways for angiotensin-(1-7) metabolism in pulmonary and renal tissues. *Am J Physiol*. 2000; (279): 841-850.
17. Chappell M.C., Allred A.J., Ferrario C.M. Pathways of angiotensin-(1-7) metabolism in the kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; (16): 22-26.
18. Chappell M.C., Gomez M.N., Pirro N.T., Ferrario C.M. Release of angiotensin-(1-7) from the rat hindlimb: influence of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 2000; (35): 348-352.
19. Velez J.C., Ryan K.J., Harbeson C.E., Bland A.M., Budisavljevic M.N., Arthur J.M., Fitzgibbon W.R., Raymond J.R., Janech M.G. Angiotensin I is largely converted to angiotensin (1-7) and angiotensin (2-10) by isolated rat glomeruli. *Hypertension*. 2009; (53): 790-797.
20. Yamamoto K., Chappell M.C., Brosnihan K.B., Ferrario C.M. In vivo metabolism of angiotensin I by neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1992; (19): 692-696.
21. Sampaio W.O., dos Santos R.A., Faria-Silva R., de Mata Machado L.T., Schiffrin E.L., Touyz R.M. Angiotensin-(1-7) through receptor mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways. *Hypertension*. 2007; (49): 185-192.
22. Weiss D., Kools J.J., Taylor W.R. Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Circulation* 2001; (103): 448-454.

23. Su Z., Zimpelmann J., Burns K.D. Angiotensin-(1-7) inhibits angiotensin II stimulated phosphorylation of MAP kinases in proximal tubular cells. *Kidney Int.* 2006; (69): 2212-2218.
24. Iyer S.N., Yamada K., Diz D.I., Ferrario C.M., Chappell M.C. Evidence that prostaglandins mediate the antihypertensive actions of angiotensin (1-7) during chronic blockade of the renin angiotensin system. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; (36): 109-117.
25. Giani J.F., Munoz M.C., Pons R.A., Cao G., Toblli J.E., Turyn D., Dominici F.P. Angiotensin-(1-7) reduces proteinuria and diminishes structural damage in renal tissue of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011; (300): 272-282.
26. Yamamoto K., Chappell M.C., Brosnihan K.B., Ferrario C.M. In vivo metabolism of angiotensin I by neutral endopeptidase (EC 3.4.24.11) in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1992; (19): 692-696.
27. Zhang J., Noble N.A., Border W.A., Huang Y. Infusion of angiotensin-(1-7) reduces glomerulosclerosis through counteracting angiotensin II in experimental glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; (298): 579-588.
28. Soler M.J., Wysocki J., Ye M., Lloveras J., Kanwar Y., Batlle D. ACE2 inhibition worsens glomerular injury in association with increased ACE expression in streptozotocin induced diabetic mice. *Kid Int.* 2007; (72): 614-623.
29. Tikellis C., Bialkowski K., Pete J., Sheehy K., Su Q., Johnston C., Cooper M., Thomas M. ACE2 deficiency modifies renoprotection afforded by ACE inhibition in experimental diabetes. *Diabetes* 2008; (57): 1018-1025.
30. Wong D.W., Oudit G.Y., Reich H., Kassiri Z., Zhou J., Liu Q.C., Backx P.H., Penninger J.M., Herzenberg A.M., Scholey J.W. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 (Ace2) accelerates diabetic kidney injury. *Am J Pathol.* 2007; (171): 438-451.
31. Glowacka I., Bertram S., Muller M.A., Allen P., Soilleux E., Pfefferle S., Steffen I., Tsegaye T.S., He Y., Gnirss K., Niemeyer D., Schneider H., Drosten C., Pohlmann S. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J. Virol.* 2011; (85): 4122-4134.
32. Bertram S., Dijkman R., Habjan M., Heurich A., Gierer S., Glowacka I., Welsch K., Winkler M., Schneider H., Hofmann-Winkler H., Thiel V., Pohlmann S. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J. Virol.* 2013; (87): 6150-6160.
33. Abe M., Tahara M., Sakai K., Yamaguchi H., Kanou K., Shirato K., Kawase M., Noda M., Kimura H., Matsuyama S., Fukuhara H., Mizuta K., Maenaka K., Ami Y., Esumi M., Kato A., Takeda M. TMPRSS2 is an activating protease for respiratory parainfluenza viruses. *J. Virol.* 2013; (87): 11930-11935.
34. Shirato K., Kawase M., Matsuyama S. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection mediated by the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J. Virol.* 2013; (87): 12552-12561.
35. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S., Liepold T., Jahn O., Pohlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J. Virol.* 2014; (88): 1293-1307.
36. Vaarala M.H., Porvari K.S., Kellokumpu S., Kyllonen A.P., Vihko P.T. Expression of transmembrane serine protease TMPRSS2 in mouse and human tissues. *J. Pathol.* 2001; (193): 134-140.
37. Chen Y.W., Lee M.S., Lucht A., Chou F.P., Huang W., Havighurst T.C., Kim K., Wang J.K., Antalis T.M., Johnson M.D., Lin C.Y. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am. J. Pathol.* 2010; (176): 2986-2996.

38. Donaldson S.H., Hirsh A., Li D.C., Holloway G., Chao J., Boucher R.C., Gabriel S.E. Regulation of the epithelial sodium channel by serine proteases in human airways. *J Biol Chem.* 2002; (277): 8338-8345.
39. Chen Y.W., Lee M.S., Lucht A., Chou F.P., Huang W., Havighurst T.C., Kim K., Wang J.K., Antalis T.M., Johnson M.D., Lin C.Y. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am J Pathol.* 2010; (176): 2986-2996.
40. Wilson S., Greer B., Hooper J., Zijlstra A., Walker B., Quigley J., Hawthorne S. The membrane-anchored serine protease, TMPRSS2, activates PAR-2 in prostate cancer cells. *Biochem J.* 2005; (388): 967-972.
41. Bottcher-Friebertshauser E., Freuer C., Sielaff F., Schmidt S., Eickmann M., Uhlendorff J., Steinmetzer T., Klenk H.D., Garten W. Cleavage of influenza virus hemagglutinin by airway proteases TMPRSS2 and HAT differs in subcellular localization and susceptibility to protease inhibitors. *J Virol.* 2010; (84): 5605-5614.
42. Bottcher E., Matrosovich T., Beyerle M., Klenk H.D., Garten W., Matrosovich M. Proteolytic activation of influenza viruses by serine proteases TMPRSS2 and HAT from human airway epithelium. *J Virol.* 2006; (80): 9896-9898.
43. Shulla A., Heald-Sargent T., Subramanya G., Zhao J., Perlman S., Gallagher T. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J. Virol.* 2011; (85): 873-882.
44. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004; (203): 631-637. Available at: www.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.1570/
45. Sims A.C., Baric R.S., Yount B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J. Virol.* 2005; (79): 15511-15524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1316022/>
46. Vieira Braga F.A., Kar G., Berg M. A cellular census of human lungs identifies novel cell states in health and in asthma. *Nat. Med.* 2019; (25): 1153-1163. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41591-019-0468-5>
47. Xu Y., Mizuno T., Sridharan A. Single-cell RNA sequencing identifies diverse roles of epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *JCI Insight.* 2016; (1): 134-139.
48. Yun Chen, Yao Guo, Yihang Pan, Zhizhuang Joe Zhao. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 525 (1): 135-140. doi:10.1016/j.bbrc.2020.02.071
49. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A., Trichereau J., Ishiguro H., Paolino M., Sigl V., Hanada T., Hanada R., Lipinski S., Wild B., Camargo S.M., Singer D., Richter A., Kuba K., Fukamizu A., Schreiber S., Clevers H., Verrey F., Rosenstiel P., Penninger J.M. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012; 487(7408): 477-481. doi: 10.1038/nature11228
50. Hui D.S.C., Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect. Dis. Clin.* 2019; (33): 869-889. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552019300571?via%3Dihub> // Ho
51. Ishue M.L., DeBolt C., Lindquist S. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*; 2020; Jan 31. Available at: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001191?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
52. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323 (11): 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585

53. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
54. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He H., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D.S.C., Du B., Li L., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R., Tang C., Wang T., Chen P., Xiang J., Li S., Wang J., Liang Z., Peng Y., Wei L., Liu Y., Hu Y., Peng P., Wang J., Liu J., Chen Z., Li G., Zheng Z., Qiu S., Luo J., Ye C., Zhu S., Zhong N. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*. 2020; doi: 10.1101/2020.02.06.20020974
55. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan COVID-19. *medRxiv*. 2020; doi:10.1101/2020.01.26.919985
56. Xu X. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.* 2020; doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
57. Zou X. The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020; Available at: www.journal.hep.com.cn/fmd/EN/10.1007/s11684-020-0754-0
58. Zhou P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; (579): 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
59. Li W. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; (426): 450-454. doi: 10.1038/nature02145.
60. Hofmann H. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005; (102): 7988-7993. doi:10.1073/pnas.0409465102
61. Zhao Y. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. Preprint. 2020; Available at: www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.26.919985v1
62. Zhang, H. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. Preprint. 2020; Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927806v1>
63. Chai X. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. Preprint. 2020; Available at: www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.03.931766v1
64. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y., Yagil C., Kozieradzki I., Scanga S.E., Oliveira-dos-Santos A.J., da Costa J., Zhang L., Pei Y., Scholey J., Ferrario C.M., Manoukian A.S., Chappell M.C., Backx P.H., Yagil Y., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002; 417(6891): 822-828. doi: 10.1038/nature00786
65. Danilczyk U., Sarao R., Remy C., Benabbas C., Stange G., Richter A., Arya S., Pospisilik J.A., Singer D., Camargo S.M., Makrides V., Ramadan T., Verrey F., Wagner C.A., Penninger J.M. Essential role for collectrin in renal amino acid transport. *Nature* 2006; 444(7122): 1088-1091. doi: 10.1038/nature05475.
66. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., Zou W., Zhan J., Wang S., Xie Z., Zhuang H., Wu B., Zhong H., Shao H., Fang W., Gao D., Pei F., Li X., He Z., Xu D., Shi X., Anderson V.M., Leong A.S. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005; 202(3): 415-424. doi: 10.1084/jem.20050828.
67. Ding Y., He L., Zhang Q., Huang Z., Che X., Hou J., Wang H., Shen H., Qiu L., Li Z., Geng J., Cai J., Han J., Li X., Kang W., Weng D., Liang P., Jiang S. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004; (203): 622-630. doi: 10.1002/path.1560

68. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C., Lely A.T., Navis G.J., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; (203): 631-663. doi: 10.1002/path.1570.
69. Ren X. Analysis of ACE2 in polarized epithelial cells: surface expression and function as receptor for severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *J. Gen. Virol.* 2006; (87): 1691-1695. doi: 10.1099/vir.0.81749-0
70. Hao Xu, Liang Zhong, Jiabin Deng, Jiakuan Peng, Hongxia Dan, Xin Zeng, Taiwan Li, Qianming Chen. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020; (12): 8.
71. Al-Tawfiq J.A., Zumla A., Memish Z.A. Travel implications of emerging coronaviruses: SARS and MERS-CoV. *Travel. Med. Infect. Dis.* 2014; (12): 422-428. doi:10.1016/j.tmaid.2014.06.007.
72. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*2020; (12): 23-28. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
73. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*2020; (395): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
74. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J. Virol.* 2020; (46): 35–36. doi: 10.1128/JVI.00127-20
75. Li, F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu. Rev. Virol.*2016; (3): 237-261.
76. Simmons G., Zmora P., Gierer S., Heurich A., Pohlmann, S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res.* 2013; (100): 605-614.
77. Matsuyama, S. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J. Virol.* 2010; (84): 12658-12664.
78. Bertram S. Cleavage and activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by human airway trypsin-like protease. *J. Virol.* 2011; (85): 13363-13372.
79. Belouzard S., Chu V.C., Whittaker G.R. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2009; (106): 5871-5876.
80. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* 2005; (309): 1864-1868.
81. Millet J.K., Whittaker G.R. Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res.* 2015; (202): 120-134.
82. Woodward Davis A.S., Roozen H.N., Dufort M.J., DeBerg H.A., Delaney M.A., Mair F., Erickson J.R., Slichter C.K., Berkson J.D., Klock A.M., Mack M., Lwo Y., Ko A. The human tissue-resident CCR5(+) T cell compartment maintains protective and functional properties during inflammation. *Sci Transl Med.* 2019; 11(521): 871-878. doi:10.1126/scitranslmed.aaw8718
83. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Nature* 2020; (24): 132–133. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193. 32172546
84. Diao B., Feng Z., Wang C., Wang H., Liu L., Wang C. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *MedRxiv.* 2020; (200): 31-36.

85. Xu D., Zhang H., Gong H., Chen J., Ye J., Meng T. Identification of a Potential Mechanism of Acute Kidney Injury During the Covid-19 Outbreak: A Study Based on Single-Cell Transcriptome Analysis. Preprints. 2020 Feb. Available at: www.preprints.org/manuscript/202002.0331/v1
86. Haddadi S., Vaseghi-Shanjani M., Yao Y., Afkhami S., D'Agostino M.R., Zganiacz A., Jeyanathan M., Xing Z. Mucosal-Pull Induction of Lung-Resident Memory CD8 T Cells in Parenteral TB Vaccine-Primed Hosts Requires Cognate Antigens and CD4 T Cells. *Front Immunol.* 2019; (10): 2075. doi: 10.3389/fimmu.2019.02075

Анатомо-рефракционные показатели глазного яблока у детей с миопической рефракцией

Александрова Ж. Л.¹

к.м.н. врач-офтальмолог

Шефер К. К.^{1,2}

заведующая, детское отделение; врач-офтальмолог, доцент, кафедра офтальмологии

1 – ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, СПб филиал, Санкт-Петербург, Россия.

2 – СЗГМУ им И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

Автор для корреспонденции: Шефер Кристина Константиновна e-mail: kristinashefer@yahoo.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Аннотация

Актуальность: Миопия является ведущей причиной нарушения зрения во всем мире. Анализ причин ее возникновения, изменения анатомических показателей глазного яблока данной группы пациентов является актуальной задачей с целью прогнозирования темпов и степени усиления аметропии у пациентов детского и подросткового возраста. **Цель исследования:** оценка и анализ анатомо-рефракционных показателей глазного яблока у детей с миопической рефракцией. **Материалы и методы:** Обследовано 248 (496 глаз) детей с миопической рефракцией в возрасте от 7 до 18 лет, которые разделены на две возрастные группы: младшая школьная группа (7-12 лет (168 глаз)) и старшая школьная (13-18 лет (244 глаза)). Контрольная группа – 21 ребенок с эмметропической рефракцией: 11 детей (n=22) в возрасте 7-12 лет и 10 детей (n=20) в возрасте 13-18 лет. Проводилось стандартное офтальмологическое обследование: рефрактометрия (штрих-скиаскопия) в условиях медикаментозной циклоплегии, офтальмометрия, измерение длины ПЗО глазного яблока (оптический биометр). На каждого ребенка по формуле определялась расчётная рефракция и сравнивалась с истинным значением рефракции. **Результаты исследования:** У детей раннего школьного возраста доминирует миопия слабой и средней степени. В 70% выявлен осевой тип миопии, характеризующийся увеличением длины ПЗО глаза; 20,5% – смешанный тип миопии (преломляющая сила роговицы и ПЗО глаза превышают возрастные нормы) и 9,5% – рефракционный тип миопии (ПЗО в пределах нормы или чуть меньше, оптическая сила роговицы увеличена). В структуре осевой миопии выявлена подгруппа (29% из общего числа), в которой имело место патологическое удлинение ПЗО глаза, что по нашим расчетам должно было проявляться большей диоптрийностью рефракции, однако у всех этих детей физическая рефракция роговицы была значительно меньше, чем в основной и контрольной группах. В группе детей старшего возраста количество детей с миопией высокой степени возросло в 2 раза в сравнении с младшей. Частота развития миопии у девочек была достоверно выше. В старшей группе 64% составлял осевой тип миопии, 36% – смешанный тип. Несколько уменьшилась в процентном соотношении (20%) подгруппа, в которой наблюдалось патологическое удлинение ПЗО глаза. **Выводы:** С возрастом у детей на фоне удлинения ПЗО глаза происходит усиление миопической рефракции. У детей раннего школьного возраста преобладает осевой тип миопии – 70%, на смешанный и рефракционный типы приходится, соответственно, 20,5% и 9,5%. У детей старшего школьного возраста доля осевого типа миопии снижается до 64%, смешанного типа возрастает до 36%. Частота развития миопии у девочек старшего школьного возраста достоверно выше в сравнении с мальчиками, тогда как в младшем школьном возрасте отмечается равное гендерное распределение.

Ключевые слова: Миопия, передне-задний осевой размер глаза, рефракция роговицы, глазное яблоко

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-74-81

Для цитирования: Александрова Ж. Л., Шефер К. К. Анатомо-рефракционные показатели глазного яблока у детей с миопической рефракцией. *Медицина* 2020; 8(1): 74-81.

Введение

Аномалии рефракции являются наиболее распространенным видом зрительных расстройств, их частота в популяции достигает 70% (Э.С. Аветисов, 1999 г.) [2]. По мировым данным они занимают первое место (42%) в структуре причин нарушения зрения и 6% в структуре инвалидности по зрению (Нероев В.В. 2014; Катаргина Л.А., 2015, 2017) [4,6,9]. Среди аномалий рефракции особое место занимает миопия, которая «издавна привлекала к себе пристальное внимание как исследователей различных поколений, так и общества в целом» (Е.Е. Сомов, 2019) [8]. По итогам Всероссийской диспансеризации заболеваемость детей и подростков миопией за последние 10 лет выросла в 1,5 раза [1,4,6,7]. Развитие процесса начинается чаще всего в 7 лет, с последующим скачком в 12-13 лет [5]. Формирование рефракции продолжается до подросткового возраста (Шаповалов С.П., Корнюшина Т.А., 2005) [11]. Существует прямая корреляция между рефракцией и длиной переднезадней оси глаза [7], по данным многих авторов [1,2,7,8], определяющим фактором формирования миопической рефракции является длина переднезадней оси глазного яблока (ПЗО). В 1947 году профессор Е.Ж. Трон разделил аметропии по своей структурной сути на осевые, комбинированные, смешанные и рефракционные, их частота составляла 30, 61, 5,6 и 3,4 %, соответственно [10].

Цель исследования

Оценить анатомо-рефракционные параметры глазного яблока у детей с миопической рефракцией, определить ее видовые структурные характеристики.

Материалы и методы

Обследовано 248 (496 глаз) соматически здоровых детей в возрасте от 7-ми до 18 лет с миопической рефракцией. Выделено две возрастные группы: младшая школьная группа от 7 до 12 лет (n=84(168)) и старшая школьная – от 13 до 18 лет. (n=122 (244)). В контрольную группу был включен 21 ребенок: 11 детей (n=22) в возрасте от 7 до 12 лет и 10 детей (n=20) в возрасте от 13 до 18 лет с эметропической рефракцией. Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование: рефрактометрия (штрих-скиаскопия) в условиях медикаментозной циклоплегии (после 2-х кратной инстилляций 1,0% раствора циклопентолата с интервалом в 15 минут), офтальмометрия, измерение длины ПЗО глазного яблока. Расчетную рефракцию глаза (RR) определяли с учетом разницы длины ПЗО глаза (ЛПЗО, мм) обследуемого и её среднестатистическим значением у эметропичного глаза (LCCЗ, мм) по формуле $(ЛПЗО - LCCЗ) \times 3,0 \text{ дптр} = RR \text{ дптр}$. Увеличение ПЗО на 1 мм усиливает рефракцию на 3,0 дптр. По

мнению многих исследователей разброс среднестатистической длины ПЗО эмметропичного глаза достаточно велик: по данным Т.И. Ерошевского и А.А. Бочкаревой (1983) эта величина равнялась 24 мм; Э. С. Аветисова – $23,68 \pm 0,9$ мм (1999); И. А. Ремисникова – 23,1 мм (2003); С.Э. Аветисова – $23,9 \pm 1,62$ мм (Национальное руководство по офтальмологии, 2019). В наших измерениях средняя длина ПЗО эмметропичного глаза была принята равной 24 мм. Поправку на возраст мы не делали, основываясь на том, что к 6-8 годам глаз ребенка в целом сформирован и соответствует взрослому. Рост ПЗО глаза в пределах 0,07-0,08 мм в год считается нормальным даже для эмметропичного глаза. В каждой возрастной категории выделено 4 группы пациентов. В первую группу вошли пациенты с миопией слабой степени (от 0,75 до 3,0 дптр), вторая группа – пациенты с миопией средней степени (3,25-6,0 дптр), третья – с миопией высокой степени (свыше 6,0 дптр) (таблица 1, 2), четвертая – контрольная группа детей с эмметропической рефракцией 11 детей (22 глаза) в возрасте 7-12 лет и 10 детей (20 глаз) в возрасте 13-18 лет).

Для статистической обработки применены методы описательной статистики, рассчитаны среднее значение (M) и стандартное отклонение (sd) при нормальном распределении измеренного параметра, применены методы непараметрической статистики (сравнение двух независимых выборок с помощью критерия Манна Уитни).

Результаты

В первой возрастной группе детей от 7 до 12 лет (84 пациента – 168 глаз) – средний возраст составил $10,4 \pm 1,2$ г. У 43% детей была выявлена миопия слабой степени, у 39% – средней степени и у 18% – миопия высокой степени. Среди общего числа детей с миопией слабой степени – 55% пришлось на мальчиков и 45% на девочек. В зависимости от соразмерности показателей измеренной и расчетной рефракции была выделена подгруппа детей «а» (55% из общего числа), в которой эти показатели были близки по значению и среднее значение длины ПЗО равнялось $24,5 \pm 0,9$ мм, физическая рефракция роговицы $43,1 \pm 1,3$ дптр, измеренная и расчетная рефракция, соответственно $1,6 \pm 0,5$ дптр и $1,8 \pm 1,2$ дптр. У $\frac{1}{4}$ детей с миопией слабой степени (подгруппа «б») отмечено большее, в сравнении с расчётным, удлинение ПЗО, до $25,7 \pm 0,6$ мм соответственно, расчетная рефракция превышала измеренную на $3,0 \pm 1,2$ дптр. Это значимое расхождение величин мы можем объяснить компенсацией патологического удлинения ПЗО уменьшением физической рефракции роговицы ($41,9 \pm 1,2$ дптр) у данной подгруппы детей. У детей и первой (а), и второй (б) подгрупп определяющим рефракцию глаза параметром была увеличенная длина ПЗО. Но у 22% детей из этой группы длина ПЗО была равна или меньше среднестатистической длины эмметропичного глаза и равнялась $23,6 \pm 0,6$ мм, по расчетам рефракция у них получалась слабо-дальнозоркая ($-1,1 \pm 0,7$ дптр), а измеренная была в диапазоне миопии слабой степени ($1,6 \pm 0,4$ дптр). У детей этой подгруппы физическая рефракция роговицы составляла $44,8 \pm 0,6$ дптр, и мы расценили это как

рефракционный тип миопии. У пациентов этой возрастной группы с миопией средней степени 64% из общего числа пришлось на осевой вариант миопии, при этом у 52% (подгруппа «а») показатели реальной и расчетной рефракции были соразмерны (соответственно $4,3 \pm 0,5$ дптр и $3,9 \pm 0,9$ дптр), а у 12% (подгруппа «б») расчетная рефракция была достоверно большей, но при этом увеличение длины ПЗО ($25,8 \pm 0,3$, в сравнении с $25,3 \pm 0,4$ мм), также сопровождалось меньшей рефракцией роговицы ($43,6 \pm 1,3$, в сравнении с $44,3 \pm 0,9$ дптр). У 36% детей с миопией средней степени было выявлено умеренное увеличение длины ПЗО ($24,5 \pm 0,9$ мм) и усиление рефракции роговицы до $46 \pm 1,9$ дптр (этот параметр был превалирующим, однако и величина ПЗО, и преломляющая сила роговицы выходили за пределы среднестатистических величин эмметропичного глаза, мы расценили это как смешанный тип миопии). Группа детей с миопией высокой степени (средний возраст $11 \pm 1,2$ г) была малочисленной (30 глаз; 18%). У 67% детей с учетом измеренных параметров определялась осевая миопия, при этом у половины из них длина ПЗО была увеличена патологически до $27,7 \pm 1,2$ мм (в сравнении с $25,9 \pm 0,6$ мм у подгруппы «а»), следовательно, расчетная рефракция должна была равняться $11,0 \pm 3,6$ дптр, а на самом деле составляла $8,7 \pm 2,5$ дптр. Причина снова была в том, что оптическая сила роговицы была значимо меньше – $41,8 \pm 0,4$ дптр (в сравнении с $43,9 \pm 1,3$ дптр) и это компенсировало избыточную величину ПЗО. У 33% пациентов определялся смешанный тип миопии: умеренное удлинение ПЗО до $24,9 \pm 0,7$ мм и усиление оптической силы роговицы до $46,6 \pm 1,3$ дптр, с превалированием рефракционного компонента. Все измеренные параметры по младшей возрастной группе представлены в таблице 1.

Таблица 1. Анатомо-рефракционные показатели глазного яблока в возрастной группе детей от 7 до 12 лет.

Показатели	Степень миопии									Em (22)
	Слабая (n=72)			Средняя (n=66)			Высокая (n=30)			
	Осевого тип (n=56)		Рефракционный тип (n=16)	Осевого тип (n=42)		Смешанный тип (n=24)	Осевого тип (n=20)		Смешанный тип (n=10)	
	a (n=40)	b (n=16)		a (n=34)	b (n=8)		a (n=10)	b (n=10)		
Кератометрия, дптр	$43,1 \pm 1,3$	$41,9 \pm 1,2$	$44,8 \pm 0,6$ *	$44,3 \pm 0,9$	$43,6 \pm 1,3$	$46,0 \pm 1,9$ *	$43,9 \pm 1,3$	$41,8 \pm 0,4$	$46,6 \pm 1,3$ *	$42,8 \pm 0,6$
ПЗО мм	$24,5 \pm 0,9$ *	$25,7 \pm 0,6$ *	$23,6 \pm 0,6$	$25,3 \pm 0,4$ *	$25,8 \pm 0,3$ *	$24,5 \pm 0,9$	$25,9 \pm 0,6$ *	$27,4 \pm 1,0$ *	$24,9 \pm 0,7$ *	$23,8 \pm 0,5$
R, дптр	$1,6 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,8$	$1,6 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,8$	$6,8 \pm 0,7$	$8,7 \pm 2,2$	$6,8 \pm 0,5$	$0,25 \pm 0,2$
RR, дптр	$1,8 \pm 1,2$	$5,1 \pm 1,5$ *	$+1,1 \pm 0,7$	$3,9 \pm 0,9$	$5,4 \pm 1,1$ *	$1,4 \pm 2,5$ *	$6,2 \pm 1,1$	$10 \pm 3,2$	$3,0 \pm 1,8$ *	$0,15 \pm 0,9$

* - статистически достоверная разница значений параметров

Вторая возрастная группа – пациенты от 13 до 18 лет (122 (244 глаза)) – средний возраст составил $14,6 \pm 2,1$. У 33% детей была выявлена миопия слабой степени (I), у 36% – средней степени (II) и у 31% – миопия высокой степени (III) (что в 2 раза превышало данный показатель первой возрастной группы). У детей с миопией слабой и средней степени не было значимого различия по частоте встречаемости между девочками и мальчиками (55-52%), однако в группе с миопией высокой степени преобладали девочки (68%). И в I, и во

II группах пациентов также превалировал осевой тип миопии (соответственно, 78% и 66% от общего числа). В этих группах были выделены соответствующие подгруппы, как и в младшей возрастной категории, I «b» – 45% и II «b» – 38% – у пациентов, значения расчетной рефракции которых значимо превышали реальную и сопровождалась патологическим увеличением длины ПЗО глаза ($25,4 \pm 0,6$ и $26,3 \pm 0,2$ мм), компенсированным ослаблением физической рефракции роговицы (соответственно, $41,3 \pm 0,6$ и $42,7 \pm 0,6$ дптр). В третьей группе (миопия высокой степени) – пациенты практически равно распределились на осевой тип миопии (47%) и с небольшим преобладанием в сторону смешанного типа (53%). Подробно данные приведены в таблице 2.

Таблица 2. Анатомо-рефракционные показатели глазного яблока в возрастной группе детей от 13 до 18 лет.

Показатели	Степень миопии								Em (20)
	Слабая (n=80)			Средняя (n=88)			Высокая (n=76)		
	Осевой тип (n=62)		Смешанный тип (n=18)	Осевой тип (n=58)		Смешанный тип (n=30)	Осевой тип (n=36)	Смешанный тип (n=40)	
	a (n=34)	b (n=28)		a (n=36)	b (n=22)				
Кератометрия дптр	$43,3 \pm 1,0$	$41,3 \pm 0,6$	$44,6 \pm 0,6$ *	$43,9 \pm 1,3$	$42,7 \pm 0,6$	$46,3 \pm 1,5$ *	$43,9 \pm 0,8$	$46,5 \pm 0,9$ *	$43,3 \pm 0,7$
ПЗО мм	$24,8 \pm 0,6$ *	$25,4 \pm 0,6$ *	$23,7 \pm 0,2$	$25,5 \pm 0,6$ *	$26,3 \pm 0,2$ *	$24,4 \pm 0,5$	$26,9 \pm 1,4$ *	$24,9 \pm 0,4$ *	$23,8 \pm 0,6$
R, дптр	$1,9 \pm 0,8$	$1,2 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,8$	$4,7 \pm 1,2$	$4,0 \pm 0,5$	$4,7 \pm 0,9$	$8,1 \pm 1,7$	$6,9 \pm 0,9$	$0,15 \pm 0,2$
RR, дптр	$2,2 \pm 1,2$	$4,3 \pm 1,5$	$+0,6 \pm 0,5$	$4,5 \pm 1,4$	$6,8 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,9$	$8,6 \pm 2,3$	$2,5 \pm 1,2$	$0,5 \pm 0,7$

* - статистически достоверная разница значений параметров

Результаты обследования детей контрольной группы приведены в таблицах 1 и 2.

Обсуждение

Согласно результатам настоящего исследования, у детей раннего школьного возраста превалирует миопия слабой и средней степени, без выраженной гендерной разницы. На осевой тип приходится 70% (превалирует увеличение длины ПЗО глаза), 20,5% – смешанный тип миопии (и преломляющая сила роговицы, и длина ПЗО глаза превышают возрастные нормы) и 9,5% – рефракционный тип миопии (ПЗО в пределах нормы или чуть меньше, оптическая сила роговицы увеличена). В структуре осевой миопии выявлена подгруппа детей (29% из общего числа), у которых имело место патологическое удлинение ПЗО глаза, что по нашим расчетам должно было проявляться большей диоптрийностью рефракции, однако у всех этих детей физическая рефракция роговицы была значимо меньше, чем в основной и контрольной группах.

У детей старшего школьного возраста была несколько иная картина. Количество детей с миопией высокой степени возросло практически в 2 раза. Частота развития миопии у девочек была достоверно выше в сравнении с мальчиками (это может быть связано с тем,

что девочки уделяют учебному процессу больше времени и характеризуются более быстрым темпом роста в этот возрастной период). По виду распределение миопии было следующим: 64% осевой тип миопии и 36% смешанный тип. Несколько уменьшилась в процентном соотношении (20%) подгруппа пациентов, у которых наблюдалось патологическое удлинение ПЗО глаза.

Выводы

С возрастом у детей закономерно усиление миопической рефракции на фоне удлинения ПЗО глаза.

По видовой характеристике у детей раннего школьного возраста преобладает осевой тип миопии – 70%, на смешанный и рефракционный типы приходится, соответственно, 20,5% и 9,5%.

У детей старшего школьного возраста доля смешанного типа миопии возрастает до 36%, осевой тип миопии несколько снижается до 64%.

Частота развития миопии у девочек старшего школьного возраста достоверно выше в сравнении с мальчиками.

Список литературы

1. Аветисов С.Э. Офтальмология. Национальное руководство. Под редакцией Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К., Нероева В.В., Тахчиди Х.П. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 38-52.
2. Аветисов Э.С. Близорукость. М.: Медицина, 1999. 218 с.
3. Бочкарева А.А., Ерошевский Т.И., Нестеров А.П. и др. Глазные болезни: учебник (Под редакцией А.А. Бочкаревой). 3-е изд. перераб. и доп. М.: Медицина, 1989. С. 16-46.
4. Катаргина Л.А., Михайлова Л.А. Состояние детской офтальмологической службы Российской Федерации. *Российская педиатрическая офтальмология* 2015; 10(1): 5-10.
5. Ковалевский Е.И. Руководство к практическим занятиям по детской офтальмологии. М.: Медицина, 1973. С. 77-79.
6. Нероев В.В. Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации. *Вестник офтальмологии* 2014; 30(6): 8-12.
7. Проскурина О.В. Развитие рефракции в детском возрасте. *Вестник офтальмологии* 2003; 6: 51-54.
8. Сомов Е.Е. Офтальмопатология детского возраста. (Под ред. Е.Е. Сомова). Спб: Человек, 2019. С. 38-48.
9. Santos-Bueso E., Dorronsoro-Ramires et al. Causes of childhood blindness in a developing country and an underdeveloped country. *J. Fr. Ophthalmol.* 2015; 38(5): 427-30.

10. Трон Е.Ж. Изменчивость элементов оптического аппарата глаза и ее значение для клиники. Л.: Военно-медицинская академия, 1947. 271 с.

11. Шаповалов С.Л., Корнюшина Т.А. Аккомодационная способность глаза. Зрительные функции и их коррекция у детей. (Под ред. С.Э. Аветисова и др.) М.: Медицина, 2005. С. 93-119.

Anatomical and Refractive Characteristics of an Eyeball in Children with Myopia

Aleksandrova J. L.¹

MD, PhD, ophthalmologist

Shefer K. K.^{1,2}

MD, PhD, Head, Department for Children; Ophthalmologist, Assistant Professor, Chair for Ophthalmology

1 – The Saint-Petersburg Branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Saint-Petersburg, Russia

2 – North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ophthalmology Department. Saint-Petersburg, Russia

Corresponding Author: Shefer Kristina; **e-mail:** kristinashefer@yahoo.com

Conflict of interest. None declared

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Purpose: Myopia is the main cause of visual impairment in the world. The analysis of its causes and anatomical characteristics of an eyeball is a challenging task for prognosis of ametropia progression especially in children. **The aim** of our study is an assessment and analysis of anatomical and refractive characteristics of an eyeball in children with myopic refraction. **Material and methods:** We observed 248 (496 eye) children with myopia dividing them into two age groups: younger school age 7-12 years (168 eyes) and older school age 13-18 years (244 eyes). Control group – 21 emmetropic children: 11 (n=22) 7-12 years of age and 10 children (n=20) 13-18 years of age. We performed standard ophthalmological investigation: sciascopy with medical cycloplegia, ophthalmometry, measurement of the eye size (optical biometry). We calculated theoretical refraction for each child and compared it with his (her) actual refraction. **Results:** In the group of younger children we found prevalence of slight and moderate myopia. We found axial type of myopia (increase of an eye size) in 70% of cases and mixed type (increase of an eye size as to corneal refraction) in 20,5% and in 9,5% refractive type of myopia (eye size is normal but corneal refraction is increased). We found extreme increase of an eyeball in 29% of children from the group of axial myopia. Also, we found in them the theoretical (calculated) refraction is much higher than the real one (due to the lower corneal refraction compared to control group and other myopic children). In the older children we found double increase of high myopia compared to younger. The incidence of myopia in girls was higher compared to boys in the older children. In older group we found axial type of myopia in 64% of cases and mixed type in 36%. As well we see decrease of number of older children with pathological increase of an eyeball (20%). **Conclusion:** In children we see age-related increase of myopic refraction in connection with the eyeball size increase. In schoolchildren we see prevalence of axial myopia (70% in younger age and 64% in older) but with the age one can see increase of mixed type of myopia (up to 36% compared to 20 in younger children)

Keywords: myopia, axial size of an eyeball, corneal refraction, eyeball characteristics

References

1. Avetisov S.E. Ophthalmologia. Natsionalnoe rukovodstvo [Ophthalmology. National guidelines]. Edited by Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Neroeva V.V., Tahchidi H.P. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. P. 38-52. (In Russ.).
2. Avetisov S.E. Blizorukost. [Miopia]. Moscow: Medicina, 1999. (In Russ.).
3. Bochkareva A.A., Erosheskiy T.I., Nesterov A.P. Glaznye bolezni: uchebnik [Eye pathology. Textbook]. Edited by A.A. Bochkareva. Moscow: Medicina, 1989. P. 16-46. (In Russ.).
4. Katargina L.A., Mihaylova L.A., Sostoyanie detskoy ophthalmologicheskoy sluzhby Rossiyskoy Federacii. [Pediatric ophthalmology in Russian Federation]. *Rossiyskaya pediatricheskaya ophthalmologiya [Russian paediatric ophthalmology]* 2015; 10(1): 5-10. (In Russ.).
5. Kovalevsky E.I. Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam po detskoy ophthalmologii [Guide for the paediatric ophthalmology practice]. Moscow: Medicina, 1973. P. 77-79. (In Russ.).
6. Neroev V.V. Organizatsiya ophthalmologicheskoy pomoshi naseleniyu Rossiyskoy Federacii. [Ophthalmology helpline in Russian Federation]. *Vestnik ophthalmologii [The Russian annals of ophthalmology]* 2014; 30(6): 8-12. (In Russ.).
7. Proskurina O.V. Razvitie refrakcii v detskom vozraste [Development of refraction in the childhood]. *Vestnik ophthalmologii [The Russian annals of ophthalmology]*. 2003; 6: 51-54 (In Russ.).
8. Somov E.E. Ophthalmopatologiya detskogo vozrasta. [Paediatric ophthalmology]. Edited by E.E. Somov. St. Petersburg: Chelovek, 2019. P. 38-48. (In Russ.).
9. Santos-Bueso E., Dorronsoro-Ramires et al. Causes of childhood blindness in a developing country and an underdeveloped country. *J. Fr. Ophthalmol.* 2015; 38(5): 427-30.
10. Tron E.Z. Izmenchivost elementov opticheskogo apparata glaza i ee znachenie dlya kliniki. [Variability of optical elements of the eye and its meaning for clinics]. Leningrad: Voenno-meditsinskaya akademiya, 1947. (In Russ.).
11. Shapovalov S.L., Kornushina T.A. Akkomodatsionnaya sposobnost glaza. Zritelnye funktsii i ih korrektsiya u detey [Eye accommodation and Visual functions in children]. Edited by S.E. Avetisov et al. Moscow: Medicina, 2005. P. 93-119. (In Russ.).

Актуальные проблемы в сфере оказания косметологических услуг

Гришин С. М.^{1,2}

к.ю.н., адвокат¹; независимый член Правления²

1 – Московская коллегия адвокатов

2 – СРО «Национальная ассоциация медицинских организаций»

Автор для корреспонденции: Гришин Сергей Михайлович; **e-mail:** 2268687@mail.ru

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки

Аннотация

В статье рассматривается современное состояние отрасли, правовые вопросы оказания косметологических услуг, юридическая ответственность за предоставление косметологических услуг, дается анализ судебной практики рассмотрения данных споров в связи с неудовлетворенностью результатом косметологической услуги, а также предлагаются меры по профилактике юридических конфликтов.

Ключевые слова: косметологические услуги, законодательство, юридическая ответственность, конфликт

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-82-92

Для цитирования: Гришин С. М. Актуальные проблемы в сфере оказания косметологических услуг. *Медицина* 2020; 8(1): 82-92.

1. Современное состояние отрасли в условиях финансово-экономического кризиса

На протяжении последних лет наблюдается сокращение количества салонов красоты в крупных городах России. С одной стороны, эксперты связывают это со сложной экономической конъюнктурой и падением реальных доходов населения, а с другой – с давлением роста объема издержек (налоговых отчислений, высоких арендных ставок от кадастровой стоимости земли и недвижимости), а также перенасыщенностью рынка.

Тенденция к сокращению инфраструктуры предложений на рынке бытовых услуг, в частности косметологических, ярко выражена. По данным опроса специалистов отрасли, падение выручки, оборота достаточно существенно – до 25%. И примерно в тех же объемах изменяется структура предложения.

Основная масса парикмахерских – эксперты называют цифру 95% – находится в арендуемых помещениях. И они вынуждены либо переезжать в менее престижные районы, либо вообще уходить из бизнеса.

Еще одна причина – использование в основном импортного оборудования и расходных материалов (до 70%). Понятно, что предприятия ищут более дешевые варианты, но вернуться к прежним ценам уже невозможно.

Общая нестабильная экономическая ситуация изменяет приоритеты потребителей. Люди экономят в первую очередь на бытовых услугах.

Больше всего, по словам мастеров, сократился спрос на окраску волос, маникюр и уход за лицом. В отличие от стрижки эти процедуры худо-бедно можно делать и в домашних условиях, экономя немалые деньги.

Закрываются салоны и все больше мастеров, официально не регистрируясь, оказывают косметологические услуги на дому. Однако, получение косметологических услуг на дому не гарантирует качество и безопасность их оказания.

Эксперты индустрии красоты упоминают активность недобросовестных операторов, продающих, покупающих и использующих контрафактную, фальсифицированную и не зарегистрированную в России продукцию. Конечные потребители невольно потворствуют происходящему.

На этом фоне клиники, которые предлагают ботулинотерапию или контурную пластику, не получая лицензии по профилю «косметология», или врачи, не имеющие специализированной подготовки, но тоже практикующие такие манипуляции, оказываются меньшим из зол. В целом доля «серого» сегмента в отрасли, говорят участники рынка, в ушедшем году могла вырасти до 20–30% от объема всей инъекционной косметологии.

Растет количество пациентов с осложнениями после введения контрафактных препаратов.

Территориальные органы Росздравнадзора и Роспотребнадзора осуществляют внеплановые проверки в рамках своей компетенции, но только по жалобам пациентов. Нарушения обнаружили почти в половине случаев (44%). Наиболее частые нарушения: проведение процедур без лицензии, некачественные материалы (в том числе инъекции препаратов токсина ботулизма). Ранее руководитель Росздравнадзора Михаил Мурашко рассказывал в интервью «Известиям», что, «желая получить дополнительные доходы, некоторые организации начинают оказывать такие услуги без разрешения, а потом пациенты поступают к врачам с тяжелейшими осложнениями, которые часто их обезображивают. Это аллергические реакции, некрозы, инфицированные раны»¹.

¹ <https://iz.ru/701885/elina-khetagurova/polovina-proverennykh-kosmetologov-rabotaiut-s-narusheniami>

2. Правовые основы оказания косметологических услуг

Оказание косметологических услуг – вид деятельности, получивший широкое распространение на российском рынке. Следует учитывать, что косметологические процедуры тесно связаны с воздействием на организм человека и влиянием на его здоровье. По этой причине оказание услуг в рамках данного вида деятельности подчинено в России строгому правовому регулированию и подлежит лицензированию.

Федеральное законодательство напрямую не предусматривает определение понятия косметологических услуг. Между тем услуги по косметологии включены в Перечень работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность, являющийся приложением к Положению о лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра "Сколково"), утвержденному Постановлением Правительства Российской Федерации от 16.04.2012 N 291 (далее – Положение о лицензировании N 291) [6].

Согласно п. 2 «Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Косметология», утвержденного Приказом Минздравсоцразвития России от 18.04.2012 N 381н (далее – Порядок оказания помощи N 381н), медицинская помощь по профилю «Косметология» включает комплекс лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий, направленных на сохранение или восстановление структурной целостности и функциональной активности покровных тканей человеческого организма (кожи и ее придатков, подкожной жировой клетчатки и поверхностных мышц) [7].

Согласно определению, содержащемуся в Методических указаниях «Организация и осуществление санитарно-эпидемиологического надзора за лечебно-профилактическими учреждениями (отделениями) косметологического профиля и косметическими кабинетами» (Мос МУ 2.1.3.001-2001), утв. Приказом ЦГСЭН в г. Москве от 30.07.2001 N 839, косметология – это область клинической медицины, основными задачами которой являются изучение причин, клинических проявлений и разработка методов, способов и средств лечения и профилактики деформаций и дефектов покровных тканей лица, тела и конечностей функционально-эстетического характера [8].

Согласно п. 3 Порядка оказания помощи N 381н профиль «Косметология» включает в себя:

- диагностику врожденных и приобретенных морфофункциональных нарушений покровных тканей человеческого организма, в том числе возникающих вследствие травм и хирургических вмешательств, химиотерапевтического, лучевого и медикаментозного воздействия и перенесенных заболеваний;
- коррекцию вышеуказанных нарушений;

- информирование населения о гигиенических рекомендациях по предупреждению заболеваний, профилактике преждевременного старения и инволюционной деградации кожи и ее придатков, подкожной жировой клетчатки и мышечного аппарата.

Конкретные виды косметологических услуг перечислены в п.п. 5-7 Положения об организации деятельности косметологического кабинета (приложение 1 к Порядку оказания помощи N 381н), а также в приложениях N 4, 10, 13, 16 указанного Порядка.

К ним, в частности, относятся:

- консультирование и обследование пациентов;
- неинвазивные процедуры (депиляция; дарсонвализация; косметологическая чистка лица; криомассаж; криоорошение; медицинский массаж лица, шеи и области декольте ручной; пилинг аппаратный кожи; пилинг поверхностный);
- инвазивные процедуры (введение инъекционных тканевых наполнителей; инъекции препаратов токсина ботулизма; инъекционная коррекция рубцовой ткани; мезотерапия; биоревитализация; пилинг срединный; инъекционное введение лекарственных препаратов).

Существует и иная (более общая) градация видов косметологических услуг. К примеру, в Постановлении Правительства РФ от 10.11.2011 N 917 «Об утверждении перечня видов образовательной и медицинской деятельности, осуществляемой организациями, для применения налоговой ставки 0 процентов по налогу на прибыль организаций» косметология подразделяется на терапевтическую и хирургическую [9].

Оказание данных услуг без лицензии является правонарушением, ответственность за которое установлена в ч. 2 ст. 14.1 КоАП РФ.

Получить лицензию вправе организации и индивидуальные предприниматели.

Получение косметологических услуг на дому не гарантирует качество и безопасность их оказания.

Согласно разъяснениям Росздравнадзора, прежде чем обращаться в организацию для получения косметологических услуг, рекомендуется ознакомиться с этой организацией в сети Интернет².

² Официальный сайт Росздравнадзора, www.roszdravnadzor.ru

На сайте организации должны быть размещены следующие данные:

Наименование юридического лица и фирменное наименование (если имеется);

Для индивидуального предпринимателя – фамилия, имя и отчество;

Адрес места нахождения юридического лица, данные документа, подтверждающего факт внесения сведений о юридическом лице в Единый государственный реестр юридических лиц, с указанием органа, осуществившего государственную регистрацию;

Адрес места жительства и адрес места осуществления медицинской деятельности индивидуального предпринимателя, данные документа, подтверждающего факт внесения сведений об индивидуальном предпринимателе в Единый государственный реестр индивидуальных предпринимателей, с указанием органа, осуществившего государственную регистрацию;

Сведения о лицензии на осуществление медицинской деятельности (номер и дата регистрации, перечень работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность медицинской организации в соответствии с лицензией, наименование, адрес места нахождения и телефон выдавшего ее лицензирующего органа);

Перечень платных медицинских услуг с указанием цен в рублях, сведения об условиях, порядке, форме предоставления медицинских услуг и порядке их оплаты;

Сведения о медицинских работниках, участвующих в предоставлении платных медицинских услуг, об уровне их профессионального образования и квалификации;

Режим работы медицинской организации, график работы медицинских работников, участвующих в предоставлении платных медицинских услуг;

Адреса и телефоны органа исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере охраны здоровья граждан, территориального органа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и территориального органа Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

При непосредственном обращении в организацию следует обратить внимание, есть ли информационный стенд (стойка), располагается ли информация в доступном для посетителей месте, также необходимо обратить внимание на санитарное состояние помещения, которое используется для проведения процедур, манипуляций.

По требованию сотрудники организации обязаны представить:

1. Копию учредительного документа медицинской организации;
2. Копию лицензии на осуществление медицинской деятельности. В лицензии должны быть указаны:

номер лицензии и дата предоставления лицензии;

наименование лицензирующего органа, выдавшего лицензию;

вид деятельности – медицинская;

наименование юридического лица или индивидуального предпринимателя (ИНН, ОГРН);

адрес места нахождения юридического лица или адрес места жительства индивидуального предпринимателя;

реквизиты приказа (распоряжения) лицензирующего органа (дата, номер приказа (распоряжения)), на основании которого предоставлена (переоформлена) лицензия.

Лицензия должна иметь приложение с перечнем работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность. В нашем случае должен быть указан адрес места непосредственного осуществления медицинской деятельности и в перечне работ (услуг) указано: «косметология».

При предоставлении платных косметологических услуг должен быть заключен договор в письменной форме.

Платные медицинские услуги предоставляются при наличии информированного добровольного согласия потребителя (законного представителя потребителя), данного в порядке, установленном законодательством Российской Федерации об охране здоровья граждан.

Косметолог должен иметь высшее медицинское образование и сертификат специалиста по косметологии.

Средний медицинский персонал должен иметь дополнительное профессиональное образование по специальности «Сестринское дело в косметологии».

Средний медицинский персонал может оказывать медицинские услуги и манипуляции по назначению врача-косметолога.

При первичном обращении к врачу-косметологу необходимо обратить внимание, как специалист оценивает жалобы или пожелания пациента внести коррекцию в эстетические проблемы кожи:

осматривает ли он целостность кожи, обращает внимание на дефекты и нарушения, требующие проведения косметологической коррекции;

информирует ли пациента о процедурах для самостоятельного выполнения; дает рекомендации по уходу за покровными тканями организма, в том числе проводит обучение необходимым гигиеническим навыкам;

заполняет ли медицинскую документацию;

вносит ли в медицинскую документацию назначенные медицинские процедуры.

Необходимо обратить внимание на то, в каких условиях осуществляются такие косметологические услуги, как: введение инъекционных тканевых наполнителей; инъекции препаратов токсина ботулизма; инъекционная коррекция рубцовой ткани; мезотерапия; биоревитализация; проводится пилинг срединный; инъекционное введение лекарственных препаратов. Перечисленные услуги должны проводиться в отдельном помещении – процедурной, которая должны быть оснащена лампой с увеличительной лупой, устройством ультразвуковой очистки и дезинфекции инструментов и изделий, кварцевым стерилизатором, облучателем воздуха ультрафиолетовым, холодильником для хранения медикаментов.

3. Юридическая ответственность за предоставление косметологических услуг

Нарушения, которые могут иметь место при предоставлении косметологических услуг и ответственность за них, можно разделить на две основные группы:

Первая группа – ответственность, связанная с нарушением установленного порядка ведения хозяйственной деятельности при предоставлении медицинских услуг.

Вторая группа – ответственность, связанная с нарушением требований к порядку предоставления медицинских услуг.

В случае, если претензионный порядок урегулирования спора не увенчался успехом, то единственным способом возместить ущерб является иск в суд.

У лица, оказавшего услугу в области косметологии, может возникнуть следующая ответственность:

– Гражданско-правовая (обязанность возместить ущерб и моральный вред).

Гражданско-правовая ответственность может возникать при обращении потребителя услуги (пациента) с претензией на качество оказанной услуги и требованием о возмещении вреда. При досудебном порядке рассмотрения претензии пациент обращается непосредственно в клинику. В случаях, если в досудебном порядке спор не урегулирован, в суд подается иск с требованием компенсации морального вреда в связи с повреждением здоровья при оказании медицинской помощи и возмещения имущественного ущерба – если были затраты на восстановление здоровья, приобретение лекарств, иные расходы, связанные с некачественно оказанной услугой и устранением ее последствий. В зависимости от обстоятельств дела и выбранной позиции требования могут быть основаны ст. 15, 150, 151, 401, 1064, 1068, 1084–1094, 1095–1098, 1099, 1101 ГК РФ; ст. 98 Закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ, положениях Закона РФ от 07.02.1992 N 2300-1 «О защите прав потребителей».

Судебная практика идет по следующему пути: косметологические услуги направлены на устранение косметических дефектов, на улучшение внешнего вида; данные услуги не выполняются по медицинским показаниям, а значит, пациент сознательно и без какой бы то ни было необходимости идет на риск. Соответственно, ответственность за достигнутый результат не может быть возложена на врача-косметолога. Нужный эффект при оказании медицинской помощи по зарегистрированным Минздравом России методикам не является зоной ответственности врача в случае, если услуга была выполнена без недостатков.

– Административная (ст. ст. 6.3, 6.4, 6.28, 14.1, 14.4.2, 14.5, 14.10, 19.7.8 КоАП РФ). Жалобу следует направить в территориальные органы Росздравнадзора, Роспотребнадзора.

– Уголовная (только физическое лицо) (ст.ст. 109, 118, 124, 171, 235, 238 УК РФ).

Автор согласен, что сама природа косметологических услуг такова, что изначально содержит в себе элементы потенциальной конфликтности [11].

На пути к оздоровлению и еще большей красоте пациент оказывается не готов примириться с возможными негативными последствиями медицинских манипуляций – то

есть возможно несоответствие ожиданий, особенно если они были завышены, и фактического состояния.

Причиной роста юридических конфликтов является зачастую само правосознание российского общества как недостаточно развитого, правовой нигилизм, а также нарушение морально-этических норм в отношении пациентов.

С повышением уровня правовых знаний морально-этическую корректность можно рассматривать в качестве профилактики юридических конфликтов. В соответствии с международными нормами медицинской этики действия врача должны подчиняться положениям кодекса профессиональной этики врача, за его нарушения врач должен нести ответственность с возможностью последующей реабилитации; а назначение такого рода дисциплинарных наказаний относится к исключительной компетенции профессиональных сообществ [10].

Список литературы

1. Гражданский кодекс Российской Федерации (часть первая) от 30.11.1994 N 51-ФЗ. Собрание законодательства РФ, 05.12.1994, N 32, ст. 3301.
2. Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 N 195-ФЗ. Собрание законодательства РФ, 07.01.2002, N 1 (ч. 1), ст. 1.
3. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 N 63-ФЗ. Собрание законодательства РФ, 17.06.1996, N 25, ст. 2954,
4. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации". Собрание законодательства РФ, 28.11.2011, N 48, ст. 6724.).
5. Закон РФ от 07.02.1992 N 2300-1 "О защите прав потребителей". Собрание законодательства РФ, 15.01.1996, N 3, ст. 140.
6. Постановление Правительства РФ от 16.04.2012 N 291 "О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра "Сколково")". Собрание законодательства РФ, 23.04.2012, N 17, ст. 1965).
7. Приказ Минздравсоцразвития России от 18.04.2012 N 381н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "косметология"". Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2012 N 24196.
8. Приказ ЦГСЭН в г. Москве от 30.07.2001 N 139 "О внедрении нормативных документов госсанэпидслужбы г. Москвы" (вместе с "Методическими указаниями "Организация и осуществление санитарно-эпидемиологического надзора за лечебно-профилактическими учреждениями (отделениями) косметологического профиля и косметическими кабинетами (Мос МУ 2.1.3.001-2001)").
9. Постановление Правительства РФ от 10.11.2011 N 917 "Об утверждении перечня видов образовательной и медицинской деятельности, осуществляемой организациями, для применения налоговой ставки 0 процентов по налогу на прибыль организаций". Собрание законодательства РФ, 21.11.2011, N 47, ст. 6648.

10. Кодекс профессиональной этики врача Российской Федерации. (Принят Первым национальным съездом врачей Российской Федерации 05.10.2012).
11. Королькова Т.Н., Дубовая Е.Г. Правовые особенности косметологических услуг. *Медицинское право* 2010; (2): 21-23.
12. С.Г. Стеценко и др. *Медицинское право: Учебник для юридических и медицинских вузов*. Отв. ред. д-р мед. наук, д-р юрид. наук А.Н. Пищита. 2-е изд., перераб. и доп. М.: РМАПО, 2011.
13. Плеханова Л.Н. *Медицинское право: Курс лекций*. Новосибирск: Изд-во СибАГС, 2015.
14. Попов В.Л. *Правовые основы медицинской деятельности*. СПб., 1997.
15. *Правоведение. Медицинское право: Учебник*. Под ред. Ю.Д. Сергеева. М.: МИА, 2014.
16. Сергеев Ю.Д. *Медицинское право: Учеб. комплекс для вузов*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

Actual problems in the field of cosmetology services

Grishin S. M.^{1,2}

Candidate of Law, Lawyer¹; Independent Board Member²

1 – Moscow Bar

2 – National Association of Medical Organizations, Self-regulatory Organization

Corresponding Author: *Sergey M. Grishin; e-mail: 2268687@mail.ru*

Conflict of interest. *None declared.*

Funding. *The study had no sponsorship.*

Abstract

The article examines the current state of the branch, legal issues of providing cosmetic services, legal responsibility for providing cosmetic services, analyzes the judicial practice of settling the disputes associated with dissatisfaction with the result of cosmetic services, and suggests measures to prevent legal conflicts.

Keywords: cosmetology services, legislation, legal liability, conflict

References

1. Grazhdanskij kodeks Rossijskoj Federacii (chast' pervaya) ot 30.11.1994 N 51-FZ [Civil Code of the Russian Federation (Part One) of November 30, 1994 N 51-FZ]. *Sobranie zakonodatel'stva RF [Collected legislation of the Russian Federation]*, 05.12.1994, N 32, art. 3301. (In Russ.)
2. Kodeks Rossijskoj Federacii ob administrativnyh pravonarusheniyah ot 30.12.2001 N 195-FZ [The Code of the Russian Federation on administrative offenses dated December 30, 2001 N 195-FZ]. *Sobranie zakonodatel'stva RF [Collected legislation of the Russian Federation]*, 07.01.2002, N 1 (ch. 1), art. 1. (In Russ.)
3. Ugolovnyj kodeks Rossijskoj Federacii ot 13.06.1996 N 63-FZ [The Criminal Code of the Russian Federation of 13.06.1996 N 63-FZ]. *Sobranie zakonodatel'stva RF [Collected legislation of the Russian Federation]*, 17.06.1996, N 25, art. 2954. (In Russ.)
4. Federal'nyj zakon ot 21.11.2011 N 323-FZ "Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii" [Federal Law of November 21, 2011 N 323-ФЗ "On the Basics of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation"]

Federation"]. *Sobranie zakonodatel'stva RF* [Collected legislation of the Russian Federation], 28.11.2011, N 48, art. 6724. (In Russ.)

5. *Zakon RF ot 07.02.1992 N 2300-1 "O zashchite prav potrebitelej"* [The law of the Russian Federation of 07.02.1992 N 2300-1 "On the Protection of Consumer Rights"]. *Sobranie zakonodatel'stva RF* [Collected legislation of the Russian Federation], 15.01.1996, N 3, art. 140. (In Russ.)

6. *Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 16.04.2012 N 291 "O licenzirovanii medicinskoj deyatel'nosti (za iskljucheniem ukazanoj deyatel'nosti, osushchestvlyaeмой medicinskimi organizacijami i drugimi organizacijami, vkhodyashchimi v chastnyu sistemu zdravoohraneniya, na territorii innovacionnogo centra "Skolkovo")"* [Decree of the Government of the Russian Federation of 16.04.2012 N 291 "On licensing of medical activities (with the exception of the specified activities carried out by medical organizations and other organizations that are part of the private healthcare system, on the territory of the Skolkovo innovation center)"]. *Sobranie zakonodatel'stva RF* [Collected legislation of the Russian Federation], 23.04.2012, N 17, art. 1965. (In Russ.)

7. *Prikaz Minzdravsocrazvitiya Rossii ot 18.04.2012 N 381n "Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi naseleniyu po profilyu "kosmetologiya"* [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia dated 18.04.2012 N 381n "On approval of the Procedure for the provision of medical care to the population according to the profile of cosmetology"]. *Zaregistrirvano v Minyuste Rossii* [Registered in the Ministry of Justice of Russia] 17.05.2012 N 24196. (In Russ.)

8. *Prikaz CGSEN v g. Moskve ot 30.07.2001 N 139 "O vnedrenii normativnyh dokumentov gossanepidsluzhby g. Moskvy"* (vmeste s "Metodicheskimi ukazaniyami "Organizaciya i osushchestvlenie sanitarno-epidemiologicheskogo nadzora za lechebno-profilakticheskimi uchrezhdeniyami (otdeleniyami) kosmetologicheskogo profilya i kosmeticheskimi kabinetami (Mos MU 2.1.3.001-2001)") [Order of TsGSEN in Moscow dated July 30, 2001 N 139 "On the implementation of regulatory documents of the State Sanitary and Epidemiological Service of Moscow" (together with the "Methodological Instructions" Organization and implementation of sanitary and epidemiological surveillance of medical and preventive institutions (departments) of cosmetic profile and cosmetic cabinets (Mos MY 2.1.3.001-2001))]. (In Russ.)

9. *Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 10.11.2011 N 917 "Ob utverzhdenii perechnya vidov obrazovatel'noj i medicinskoj deyatel'nosti, osushchestvlyaeмой organizacijami, dlya primeneniya nalogovoj stavki 0 procentov po nalogu na pribyl' organizacij"* [Decree of the Government of the Russian Federation of November 10, 2011 N 917 "On approval of the list of types of educational and medical activities carried out by organizations for the application of the tax rate of 0 percent on corporate income tax"]. *Sobranie zakonodatel'stva RF* [Collected legislation of the Russian Federation], 21.11.2011, N 47, art. 6648. (In Russ.)

10. *Kodeks professional'noj etiki vracha Rossijskoj Federacii* [Code of professional ethics for a doctor of the Russian Federation]. (Prinyat Pervym nacional'nym s"ezdom vrachej Rossijskoj Federacii 05.10.2012) [(Adopted by the First National Congress of Doctors of the Russian Federation on 05.10.2012)]. (In Russ.)

11. Korol'kova T.N., Dubovaya E.G. *Pravovye osobennosti kosmetologicheskikh uslug* [Legal features of cosmetology services]. *Medicinskoe pravo* [Medical Law] 2010; (2): 21-23. (In Russ.)

12. S.G. Stecenko et al. *Medicinskoe pravo: Uchebnik dlya yuridicheskikh i medicinskih vuzov* [Medical Law: Textbook for law and medical universities]. Edited by A.N. Pishchita. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: RMAPO, 2011. (In Russ.)

13. Plekhanova L.N. *Medicinskoe pravo: Kurs lekcij* [Medical Law: Lecture Course]. Novosibirsk: SibAGS, 2015. (In Russ.)

14. Popov V.L. *Pravovye osnovy medicinskoj deyatel'nosti* [Legal foundations of medical activities]. St. Petersburg, 1997. (In Russ.)

15. *Pravovedenie. Medicinskoe pravo: Uchebnik* [Jurisprudence. Medical Law: Textbook]. Edited by Yu.D. Sergeev. Moscow: MIA, 2014. (In Russ.)

16. Sergeev Yu.D. *Medicinskoe pravo: Ucheb. kompleks dlya vuzov* [Medical law: Educational complex for universities]. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. (In Russ.)

Экономическая эффективность интерферона гамма в лечении внебольничной пневмонии в условиях стационара

Плавинский С. Л.¹

д.м.н., профессор, заведующий, кафедра педагогики, философии и права

Шабалкин П. И.²

к.м.н., врач-гематолог

1 – ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

2 – Клиника доктора Фомина, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Плавинский Святослав Леонидович; **e-mail:** s.plavinskij@szgmu.ru.

Финансирование. Исследование проведено при спонсорской поддержке ООО «НПП «Фармаклон».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Введение. Показатели экономического ущерба, нанесенного инфекционной патологией, в 2018 году по сравнению с предыдущим годом возросли на 1,6%. Внебольничные пневмонии составляют значительный процент от общего числа инфекционных заболеваний и часто ассоциированы с осложненным течением гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. **Цель исследования.** Настоящее исследование проведено с целью клинико-экономической оценки целесообразности использования гамма-интерферона в составе комплексной терапии внебольничной пневмонии. **Материалы и методы исследования.** Исследование было основано на результатах открытого рандомизированного исследования по оценке влияния препарата Ингарон® (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения 100 000 МЕ, производитель – ООО «НПП «Фармаклон», Россия) на эффективность антибактериальной терапии и резистентность к антибиотикам у пациентов с внебольничной пневмонией, которое включило 114 пациентов, госпитализированных в стационар по клиническим показаниям. Пациенты в исследуемой группе получали гамма-интерферон на фоне антибактериальной терапии; пациенты контрольной группы получали только стандартную антибактериальную терапию. Выполнены анализ стоимости-полезности и анализ влияния на бюджет. **Результаты исследования и их обсуждение.** Выявлено улучшение качества жизни за счет более раннего возвращения к полному здоровью и более раннего прекращения интоксикации. Стратегия назначения гамма-интерферона приводила к сокращению расходов системы здравоохранения, в среднем, на 5629 руб. и увеличению продолжительности качественной жизни на 0,3 дня или 0,0008 QALY. Суммарный экономический выигрыш от назначения гамма-интерферона в 6231 руб. на одного пациента складывается из прямого выигрыша, описанного выше, и денежной оценки выигрыша качественной жизни, сделанного на основании порога готовности заплатить. При назначении гамма-интерферона для лечения внебольничной пневмонии у взрослых максимальная экономия средств бюджета может составить 602 млн. рублей. **Выводы.** Проведение клинико-экономической оценки целесообразности использования гамма-интерферона в составе комплексной терапии внебольничной пневмонии на госпитальном этапе оказания медицинской помощи позволило выявить положительное влияние на качество жизни и сокращение расходов бюджетных средств.

Ключевые слова: интерферон гамма, внебольничная пневмония, QALY, фармакоэкономика

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-93-101

Для цитирования: Плавинский С. Л., Шабалкин П. И. Экономическая эффективность интерферона гамма в лечении внебольничной пневмонии в условиях стационара. *Медицина* 2020; 8(1): 93-101.

Введение

Инфекционные болезни во всем мире остаются наиболее острой социально-значимой и экономической проблемой для системы здравоохранения. Настоящее исследование посвящено изучению клинико-экономической оценки целесообразности использования интерферона гамма (ИНФ-Г) в составе комплексной терапии внебольничной пневмонии. В результате проведенного исследования была установлена экономическая целесообразность включения ИНФ-Г в терапию внебольничной пневмонии. По экспертной оценке, Роспотребнадзора России экономический ущерб только от 35 инфекционных болезней превысил 637 млрд. руб. в 2018 году. В целом абсолютные стоимостные показатели экономического ущерба, нанесенного инфекционной патологией, в 2018 году по сравнению с предыдущим годом возросли на 1,6%.

По официальным данным статистического наблюдения в России [5] в 2018 году по сравнению с 2017 годом отмечено снижение заболеваемости по 34 формам инфекционных и 12 формам паразитарных болезней (в 2017 по сравнению с 2016 г. – снижение по 29 и 11 соответственно). В то же время отмечается рост заболеваемости по отдельным инфекционным заболеваниям, в том числе вирусными внебольничными пневмониями – в 1,8 раза, внебольничными пневмониями, вызванными пневмококками, – на 38,2%. В 2018 году заболеваемость внебольничными пневмониями составила 491,67 на 100 тыс. населения при среднемноголетней заболеваемости 375,2, что выше 16% заболеваемости 2017 г. (412,32 на 100 тыс. населения) [5]. В 2018 году сохраняется тенденция к увеличению заболеваемости пневмонией вирусной и бактериальной этиологии, включая пневмококковую. Показатель заболеваемости внебольничными пневмониями вирусной этиологии в 2018 г. составил 5,93 на 100 тыс. населения, что выше показателя 2017 г. (3,35 на 100 тыс. населения) в 1,8 раза. Показатель заболеваемости внебольничными пневмониями бактериальной этиологии – 139,24 на 100 тыс. населения, что также выше показателя 2017 г. (117,25 на 100 тыс. населения) на 18,8%, из них вызванными пневмококками – 9,95 на 100 тыс. населения, что на 38,2% выше показателя 2017 г. (7,2 на 100 тыс. населения). Показатель смертности от внебольничной пневмонии в 2018 году на различных территориях России варьировал от 0 до 25,75 на 100 тыс. населения, в среднем по стране составив 4,25 на 100 тыс. населения [5].

Внебольничные пневмонии часто ассоциированы с осложненным течением гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [1], таким образом, они составляют существенную долю в структуре экономического бремени инфекционных заболеваний, так как именно пациенты с осложненным течением гриппа и ОРВИ чаще всего нуждаются в госпитализации по клиническим показаниям. Эти пациенты требуют назначения комплексной терапии, в том числе противовирусной и антибактериальной [6]. Пути улучшения результатов лечения внебольничных пневмоний обусловлены необходимостью рационального использования антибактериальной терапии, а также лежат в экономической плоскости, поскольку повышение эффективности терапии

приводит к сокращению периода болезни и напрямую влияет на длительность госпитализации, что приводит к снижению прямых и косвенных экономических потерь.

Цель исследования

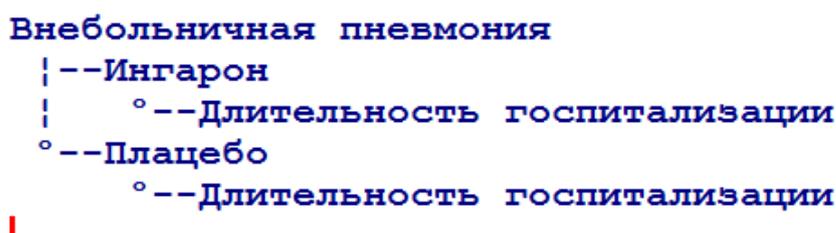
Целью настоящего исследования является проведение клиничко-экономической оценки целесообразности использования ИФН-Г в составе комплексной терапии внебольничной пневмонии.

Материалы и методы

В исследование было включено 114 пациентов с внебольничной пневмонией, госпитализированных в стационар по клиническим показаниям. Распределение пациентов выглядело следующим образом: 54 пациента – в исследуемую группу и 60 пациентов – в контрольную группу. Пациенты в исследуемой группе получали терапию ИФН-Г на фоне антибактериальной терапии; пациенты контрольной группы получали только стандартную антибактериальную терапию.

Было использовано дерево принятия решений с узлом выбора стратегии – назначение исследуемого препарата или стандартной терапии и двумя ветвями исхода (рис.1). Вероятностного компонента в дереве решений не было.

Рис. 1. Дерево принятия решения для используемой модели.



На первом этапе было определено, как использование ИФН-Г в качестве дополнительного в комплексном лечении пневмонии влияет на расходы системы здравоохранения. Для этого были сопоставлены цены на лечение препаратом и эффект в части сокращения времени госпитализации. Клинические данные были взяты из отчета по результатам открытого рандомизированного исследования по оценке влияния препарата Ингарон® (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения 100 000 МЕ, производитель – ООО «НПП «Фармаклон», Россия) на эффективность антибактериальной терапии и резистентность к антибиотикам у пациентов с внебольничной пневмонией [4].

Для суммарной оценки эффективности была проведена оценка различий в потерях качественной жизни при терапии применения ИФН-Г и без применения. Данные по стоимости пребывания в стационаре были взяты из генерального тарифного соглашения (ГТС) по г. Санкт-Петербургу на 2019, Пневмония, осложняющая грипп (код 211510) [3]. Следует отметить, что выбор ГТС по Санкт-Петербургу обусловлен особенностями способов оплаты в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) случаев госпитализации в городе Москве, где оплата производится не по фактическому количеству койко-дней, а по фиксированной стоимости законченного случая госпитализации. Данная форма оплаты является нетипичной для большинства субъектов РФ, поэтому, для расчетов было выбрано ГТС по Санкт-Петербургу, как наиболее частая форма оплаты в рамках обязательного медицинского страхования, используемая в регионах РФ с учетом стоимости койко-дня. По тарифам этого ГТС средняя стоимость койко-дня в период с 9 до 12 дней лечения составляет 3342,9 руб. Поскольку в исследовании было зарегистрировано 4 нежелательных явления (НЯ) на фоне приема ИФН-Г, из которых лекарственная терапия понадобилась одному пациенту (аналогично контрольной группе), а базовая терапия была одинаковой, то предполагалось, что все расходы отличаются только стоимостью ИФН-Г. Данные по стоимости терапии были взяты, исходя из зарегистрированной цены препарата в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) (<http://grls.rosminzdrav.ru/>), которая составила 1365 рублей за упаковку, содержащую 5 флаконов лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения. Поскольку в рамках клинического испытания ИФН-Г применялся внутримышечно 100 000 МЕ один раз в сутки ежедневно в течение 5 дней, то на курс требовалась одна упаковка, содержащая 5 флаконов.

Расчет цены проводили с учетом НДС и предельной оптовой надбавки в соответствии с Постановлением Правительства Санкт-Петербурга от 06.09.2010 № 1190 «Об установлении надбавок на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты». Количество пациентов, которым может быть показана терапия препаратом ИФН-Г, была рассчитана на основании данных по заболеваемости внебольничными пневмониями в Российской Федерации в 2018 году [5].

Поскольку основным результатом было сокращение пребывания в стационаре на 1,7 дня, было сделано предположение, что пациента выписывают из стационара в полном здоровье и, в среднем, он получает дополнительно 1,7 качественных дня жизни. Поскольку за время пребывания в стационаре состояние пациентов также нормализовалось быстрее в группе, получавшей ИФН-Г в сравнении с группой контроля, для учета этого фактора была проведена оценка влияния на качество жизни с использованием инструмента EQ-5D [2] и результатов исследования ИНГА 2018 [4]. Поскольку отмечается, что наибольшее влияние на качество жизни оказывает интоксикация, была проведена оценка снижения качества жизни в результате интоксикации, и затем эти весовые коэффициенты использованы в анализе: процент лиц в состоянии интоксикации сопоставлялся с весовым коэффициентом качества жизни и,

учитывая, что лица без интоксикации имеют полное качество жизни, сумма дополнялась до единицы. Качество жизни после 5 дня пребывания в стационаре было оценено в предположении, что до выписки сохраняется некоторое ограничение обычной активности и небольшая слабость.

На основании данных открытого рандомизированного исследования были определены прямые затраты и влияние на качество жизни. Для расчета Net Monetary Benefit (NMB) добавленные Quality-adjusted life year (QALY) были переведены в денежный эквивалент, исходя из соотношения порога готовности заплатить в 3 ВВП на душу населения. Данные по ВВП на душу населения были взяты с сайта Федеральной службы государственной статистики (<http://www.gks.ru/>), и этот показатель составил 707601 руб./ человека.

Ввиду короткого временного этапа анализа дисконтирование не выполнялось. Расчеты производились в среде Microsoft Excel.

Результаты

Анализ стоимости-полезности

Поскольку стоимость госпитализации была меньшей, и стоимость одного койко-дня (3342 руб. 90 коп.) была почти в 2 раза выше стоимости исследуемой терапии, выявлено улучшение качества жизни за счет более раннего возвращения к полному здоровью и более раннего прекращения интоксикации, а также меньшей частоты неэффективности антибактериальной терапии, стратегия назначения ИФН-Г была доминирующей в сравнении со стратегией обычного лечения. Основные результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты клинко-экономического анализа добавления терапии ИФН-Г к стандартной терапии внебольничной пневмонии.

Показатель	Стандартная терапия	Стандартная терапия + ИФН-Г
Длительность госпитализации	11,5	9,8
Стоимость дополнительной терапии, руб.		1726,8
Снижение стоимости госпитализации, руб.		5628,93
Сокращение суммарных расходов на одну госпитализацию, руб.		3956,21
Количество дней качественной жизни за период госпитализации, с учетом интоксикации	10,41	10,02
Выигрыш дней качественной жизни, с учетом ранней выписки		0,391
Суммарный денежный выигрыш с учетом порога готовности заплатить, на эпизод госпитализации		6231,2

Как видно из таблицы 1, стратегия назначения ИФН-Г приводила к сокращению расходов системы здравоохранения, в среднем, на 5629 руб. и увеличению продолжительности качественной жизни на 0,3 дня или 0,0008 года качественной жизни (QALY). Хотя в абсолютном выражении эти значения кажутся незначительными, учитывая тот факт, что ежегодно внебольничной пневмонией страдают более 450 тысяч человек, это равноценно сохранению более 120 лет качественной жизни ежегодно (предполагая, что госпитализируются и получают лечение до трети пациентов).

Суммарный экономический выигрыш от назначения ИФН-Г (NMB) в 6231 руб. на одного пациента складывается из прямого выигрыша, описанного выше и денежной оценки выигрыша качественной жизни, сделанного на основании порога готовности заплатить.

Анализ влияния на бюджет

Для оценки влияния на бюджет Российской Федерации решения о включении ИФН-Г в терапию лиц с внебольничной пневмонией у взрослых, был проведен анализ данных Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году» [5]. В разделе по количеству случаев приведена информация, что в 2018 году заболеваемость внебольничными пневмониями составила 491,67 на 100 тыс. населения. При этом доля детского населения в заболеваемости внебольничными пневмониями составляет 37,5%. Соответственно, в расчеты были приведены поправки на взрослое население. Поскольку количество госпитализируемых пациентов с внебольничными пневмониями точно не известно, то был предпринят анализ чувствительности с данными от 10% до 30%

Результаты анализа влияния на бюджет и чувствительность к изменению стартовых условий при различной распространенности применения ИФН-Г у госпитализированных взрослых приведены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты оценки влияния на бюджет включения в схему терапии внебольничной пневмонии взрослых ИФН-Г.

Процент применения, от общего числа больных	Экономия средств бюджета, тыс. руб.
1	602327
0,67	403559
0,5	301164
0,33	198768
0,10	60234

Обсуждение

Поскольку применение ИФН-Г приводило к сокращению расходов системы здравоохранения, общее влияние на бюджет сводилось к экономии средств бюджета. Как видно из таблицы 2, в самом пессимистичном случае, при применении препарата только у одной десятой пациентов экономия средств бюджета составит почти 60 млн. рублей (на эпидемический сезон). При применении препарата у трети больных экономия средств бюджета составит почти 200 млн. Применение у двух третей ассоциировано с экономией в 404 млн. Таким образом, максимальная экономия средств бюджета может составить 602 млн. рублей.

Если предположить, что использование в первый год будет на уровне 10% пациентов, это означает экономию средств бюджета в размере 60 млн. рублей при затратах в первый год на препарат в размере 26,3 млн. рублей. Если через 5 лет препарат будет использоваться у половины пациентов, это будет давать экономию средств бюджета в размере 301 млн. рублей при затратах на препарат в размере 131 млн. рублей.

Выводы

Результаты открытого рандомизированного исследования по оценке влияния препарата Ингарон® (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения 100 000 МЕ, производитель – ООО «НПП «Фармаклон», Россия) на эффективность антибактериальной терапии и резистентность к антибиотикам у пациентов с внебольничной пневмонией продемонстрировали клиническую эффективность и хорошую переносимость ИФН-Г в составе антибактериальной терапии у пациентов с внебольничной пневмонией, в том числе у пациентов с бактериологически установленной устойчивостью возбудителя заболевания [4].

Применение ИФН-Г у пациентов с внебольничной пневмонией, госпитализированных по клиническим показаниям, оправдано с позиции доказательной медицины, связано с экономией средств бюджета системы здравоохранения, сопровождается увеличением количества качественной жизни и существенным положительным влиянием на бюджет Российской Федерации.

Список литературы

1. Chu S, Park SJ, Koo SM, et al. Incidence and Risk Factors of Pneumonia in Hospitalized Patients with Seasonal Influenza A or B. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017; 80(4): 392-400.
2. Muenning P. Designing and conducting cost-effectiveness analysis in medicine and health care. NY: Jossey-Bass, 2002. 356 p.

3. Генеральное тарифное соглашение на 2019 год: Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Государственное учреждение "Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга", страховые медицинские организации, осуществляющие деятельность в сфере обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге, Региональная общественная организация "Врачи Санкт-Петербурга", Территориальная Санкт-Петербурга и Ленинградской области организация профсоюза работников здравоохранения Российской Федерации : 28/12/2018.
4. Белевский А. С. и др. Эффективность и безопасность гамма-интерферона при лечении внебольничной пневмонии: результаты открытого рандомизированного исследования IN/100000-317. *Журнал "Медицина"* 2019; (4): 138-149.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад.—М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с.
6. Федеральные клинические рекомендации "Грипп у взрослых", Международная Ассоциация специалистов в области инфекций, Шестакова И.В. и соавт., Москва, 2017.

Cost-effectiveness of interferon gamma in the treatment of community-acquired pneumonia in a hospital

Plavinsky S. L.¹

Doctor of Medicine, Head, Chair for Pedagogy, Philosophy and Law

Shabalkin P. I.²

MD, PhD, Hematologist

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

2 – Clinic of Dr. Fomin, Moscow, Russia

Corresponding author: Plavinsky Svyatoslav Leonidovich; **e-mail:** s.plavinskij@szgmu.ru.

Financing. The study was sponsored by SPP "Pharmaclon" Ltd.

Conflict of interest. None declared

Abstract

Introduction. The indicators of economic damage caused by infectious diseases in 2018 increased by 1.6% compared to the previous year. Community-acquired pneumonia accounts for a significant percentage of the total number of infectious diseases and is often associated with a complicated course of influenza and acute respiratory viral infections. **Purpose of the research.** The present study was conducted with the aim of clinical and economic assessment of the feasibility of using gamma-interferon as part of complex treatment of community-acquired pneumonia. **Materials and methods of the research.** The study was based on the results of the open randomized study evaluating the effect of the drug Ingaron® (lyophilisate for the preparation of a solution for intramuscular and subcutaneous administration of 100,000 IU, manufactured by SPP "Pharmaclon" Ltd., Russia) on the effectiveness of antibiotic therapy and antibiotic resistance in patients with community-acquired pneumonia, which included 114 patients hospitalized for clinical reasons. Patients in the study group received gamma-interferon with antibacterial therapy; patients in the control group received only standard antibacterial therapy. The analysis of cost-utility and analysis of the impact on the budget were conducted. **Results of the research and discussion.** An improvement in the quality of life was revealed due to the earlier return to full health and the earlier cessation of intoxication. The strategy of prescribing gamma-interferon led to a reduction in health system costs by an average of 5629 rubles and an increase in quality of life by 0.3 days or 0.0008 QALY. The total economic gain from the appointment of gamma-interferon at 6231 rubles per patient consists of the direct gain described above and the monetary estimate of the gain in quality of life made on the basis of the willingness to pay threshold. When prescribing gamma-interferon for the treatment of community-acquired pneumonia in adults,

the maximum budget savings can amount to 602 million rubles. **Conclusions.** Clinical and economic evaluation of the feasibility of using gamma-interferon as part of the complex treatment of community-acquired pneumonia at the hospital stage of medical care has revealed a positive impact on the quality of life and cost reduction of budgetary funds.

Keywords: interferon gamma, community-acquired pneumonia, QALY, pharmacoeconomics

References

1. Chu S, Park SJ, Koo SM, et al. Incidence and Risk Factors of Pneumonia in Hospitalized Patients with Seasonal Influenza A or B. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017; 80(4): 392-400.
2. Muenning P. Designing and conducting cost-effectiveness analysis in medicine and health care. NY: Jossey-Bass, 2002. 356 p.
3. General'noe tarifnoe soglasenie na 2019 god: Komitet po zdavoohraneniju Sankt-Peterburga, Gosudarstvennoe uchrezhdenie "Territorial'nyj fond objazatel'nogo medicinskogo strahovanija Sankt-Peterburga", strahovye medicinskie organizacii, osushhestvljajushhie dejatel'nost' v sfere objazatel'nogo medicinskogo strahovanija v Sankt-Peterburge, Regional'naja obshhestvennaja organizacija "Vrachi Sankt-Peterburga", Territorial'naja Sankt-Peterburga i Leningradskoj oblasti organizacija profsojuza rabotnikov zdavoohranenija Rossijskoj Federacii [General Tariff Agreement for 2019: Health Committee of St. Petersburg, State Institution "Territorial Mandatory Health Insurance Fund of St. Petersburg", medical insurance companies operating in the field of compulsory health insurance in St. Petersburg, Regional public organization "Doctors of St. Petersburg", Territorial organization of St. Petersburg and the Leningrad Region of the trade union of health workers of the Russian Federation]: 28/12/2018.
4. Belevskij A. S. et al. Effektivnost' i bezopasnost' gamma-interferona pri lechenii vnebol'nichnoj pnevmonii: rezul'taty otkrytogo randomizirovannogo issledovaniya IN/100000-317 [Efficiency and safety of gamma-interferon in the treatment of community-acquired pneumonia: results of an open randomized trial IN/100000-317]. *Medicina* 2019; (4): 138-149.
5. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2018 godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State Report]. Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka [Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being], Moscow; 2019.
6. Shestakova I.V. et al. Federal'nye klinicheskie rekomendacii "Gripp u vzroslyh" [Federal Clinical Guidelines "Flu in Adults"]. Mezhdunarodnaja Associacija specialistov v oblasti infekcij [International Association of Specialists in the Field of Infections], Moscow, 2017.

Факторы риска развития центральной серозной хориоретинопатии. Систематический обзор и метаанализ

Хасанова Г. Р.¹

д.м.н., доцент, заведующая, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины

Хакимов Н. М.¹

к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины

Аглиуллин Д. Р.¹

аспирант, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины

Абдулаева Э. А.²

к.м.н., доцент, заведующая, кафедра офтальмологии

1 – ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

2 – Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 420012, Казань, Россия

Автор для корреспонденции: Аглиуллин Дамир Ришатович; **e-mail:** dr.agliullin@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Аннотация

Цель исследования. Провести систематический обзор и метаанализ роли следующих факторов риска центральной серозной хориоретинопатии (ЦСХП): применение стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, психофармакологических препаратов, синдром обструктивного апноэ сна, ишемическая болезнь сердца, аутоиммунные заболевания, артериальная гипертензия, инфицирование *Helicobacter pylori*, курение табака. **Методы.** Проведен поиск литературы на английском и русском языках с использованием электронных баз данных PubMed, Web of Science, Cochrane Library, E-library. Также были проанализированы ссылки из найденных исследований. Отбирались статьи, опубликованные в течение временного отрезка с июня 1986 года по 5 июня 2019 года. Рассчитано отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом 95% (ДИ). **Результаты:** В соответствии с критериями включения были отобраны 25 исследований (21 исследование – типа «случай-контроль» и 4 – когортных), в сумме включающих в себя 32747 пациентов с диагностированным заболеванием ЦСХП и 129980 человек без ЦСХП. По результатам метаанализа факторами риска заболевания явились: применение стероидных препаратов (ОШ 3,60; 95% ДИ 2,13-6,08); ишемическая болезнь сердца (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,11-1,74); наличие аутоиммунного заболевания (ОШ 2,35; 95% ДИ 1,09-5,05); артериальная гипертензия (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,13-2,24); инфицирование *Helicobacter pylori* (ОШ 2,45; 95% ДИ 1,56-3,85). Не продемонстрирована связь ЦСХП с курением табака (ОШ 1,43; 95% ДИ 0,75-2,73), синдромом обструктивного апноэ сна (ОШ 1,82; 95% ДИ 0,70-4,75), применением нестероидных противовоспалительных препаратов (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,83-1,11), применением психофармакологических препаратов (ОШ 1,52; 95% ДИ 0,91-2,53). **Выводы.** В качестве наиболее вероятных факторов риска ЦСХП могут выступать заболевания и состояния, ассоциированные с наличием эндотелиальной дисфункции, такие как артериальная гипертензия, ИБС, аутоиммунные заболевания, применение стероидных препаратов.

Ключевые слова: центральная серозная хориоретинопатия, систематический обзор, метаанализ, факторы риска, кортикостероиды, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-102-124

Для цитирования: 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.

Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХП) – заболевание, характеризующееся отслойкой нейроэпителия сетчатки. Как правило, ЦСХП поражает лиц молодого и среднего возраста (30-50 лет). ЦСХП часто разрешается спонтанным восстановлением зрения в течение 3 месяцев [1]; в то же время у части пациентов отслоение нейросенсорной сетчатки сохраняется или рецидивирует, приводя к перманентному повреждению ретинального пигментного эпителия и фоторецепторов с последующим ухудшением зрения. В этом случае – при развитии хронической формы заболевания (при длительности заболевания более 6 месяцев) – симптомы могут персистировать в течение многих лет и, соответственно, стать проблемой и для людей преклонного возраста [2,3,4,5]. У пациентов с ЦСХП может наблюдаться потеря зрения, искаженное или нечеткое зрение и/или темное пятно в центре поля зрения. При отсутствии патогенетического лечения частота рецидивов может составлять до 50% [6]. У 10% пациентов с этим заболеванием наблюдалось более трех рецидивов в течение 15 лет [7], что приводило к дисфункции сетчатки и постоянной потере зрения [8].

Изучались различные факторы риска возникновения ЦСХП, такие как: высокий уровень кортикостероидов в организме, обусловленный эндогенными (синдром Кушинга, беременность) или экзогенными причинами (системное или местное использование стероидных препаратов для лечения), инфицирование *Helicobacter pylori*, мужской пол, беременность, курение, гипертония, применение антибиотиков, употребление алкоголя, синдром обструктивного апноэ во время сна, стресс и тип личности [4,5,8,9,10,11]. Помимо этого, отдельными исследователями в качестве возможных факторов риска изучались полиморфизмы генов [12], трансплантация органов, наличие аутоиммунных заболеваний [13].

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований из разных стран демонстрируют различные, часто противоречащие друг другу, данные о роли отдельных факторов риска в развитии заболевания. Данное обстоятельство заставило нас провести систематический обзор и метаанализ для оценки значимости факторов риска, которые могут влиять на развитие ЦСХП. Результаты данного обзора могут быть полезны для разработки персонализированных профилактических программ с учетом роли имеющих у пациента индивидуальных рисков заболевания.

Цель исследования

Провести систематический обзор и метаанализ роли следующих факторов риска ЦСХП: применение стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, психофармакологических препаратов, синдром обструктивного апноэ сна, ишемическая болезнь сердца, аутоиммунные заболевания, артериальная гипертензия, инфицирование *Helicobacter pylori*, курение табака.

Материалы и методы

Стратегия поиска и отбор исследований

Был проведен поиск литературы на английском и русском языках с использованием электронных баз данных PubMed, Web of Science, Cochrane Library, E-library. Также были проанализированы ссылки из найденных исследований. Отбирались статьи, опубликованные в течение временного отрезка с июня 1986 года по 5 июня 2019 года.

Использовались следующие критерии включения:

1. исследование должно содержать результаты изучения влияния факторов риска на возникновение ЦСХП;
2. исследование должно относиться к типам: «случай-контроль» или когортное;
3. факторы риска должны быть выявлены у пациентов не менее, чем за 1 год до постановки диагноза ЦСХП;
4. результаты исследований каждого фактора риска должны быть представлены отношением шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), или содержать необработанные данные, достаточные для проведения последующих расчетов.

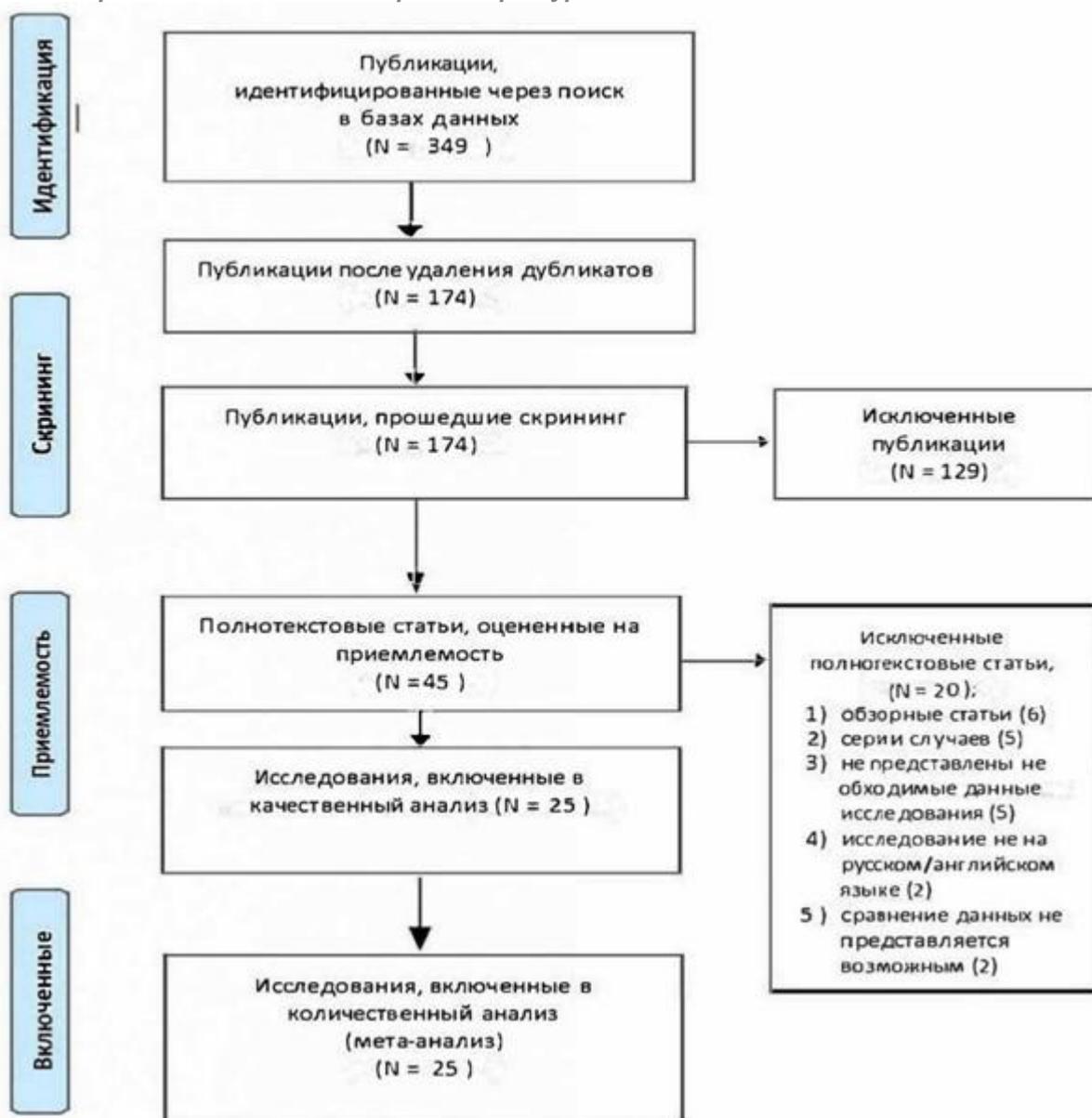
Критерии исключения: исследования на животных, описания клинических случаев, рефераты, материалы конференций, повторные публикации, обзоры и редакционные статьи.

Извлечение данных и оценка качества исследования

Поиск литературных данных осуществлен двумя исследователями. При возникновении разногласий относительно включения исследований в метаанализ решение принималось коллегиально при участии третьего эксперта из числа авторского коллектива. Исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями по написанию систематических обзоров и метаанализов PRISMA [14]. Из отобранных исследований были извлечены следующие данные: первый автор, год публикации, страна исследования, дизайн исследования, размер выборки, данные пациентов, количество пациентов с каждым фактором риска в группах с ЦСХП и без ЦСХП и значения ОШ с 95% ДИ.

На первом этапе проводился поиск литературных источников с использованием ключевых слов «Central serous chorioretinopathy», «CSC», «Central serous retinopathy», «CSR» и «risk factors» (для англоязычных систем), «Центральная серозная хориоретинопатия», «ЦСХП», «Центральная серозная ретинопатия» и «Факторы риска» – для русскоязычных систем с последующим ручным отбором статей по названиям на соответствие критериям исследования. На втором этапе просматривали абстракты статей и исключали публикации, не соответствовавшие критериям включения в исследование. На третьем этапе просматривали полный текст отобранных статей на соответствие критериям включения и список литературы на наличие релевантных исследований (рисунок 1).

Рис. 1. Стратегия поиска и отбора литературных данных для включения в метаанализ.



Качество каждого исследования оценивалось по шкале Ньюкасл-Оттава [15] для исследований типа «случай-контроль» и когортных исследований. Качественным считалось исследование с оценкой в 7 или более баллов (табл.1).

Таблица 1. Базовые характеристики и оценка качества включенных исследований

Включенные исследования	Страна, город	Этническая принадлежность	Дизайн исследования	Выборка (n)	Возраст (годы)	Пол (муж / жен, n)		Факторы риска	Оценка качества в баллах
				ЦСХП/ контроль	ЦСХП/ контроль	ЦСХП	контроль		
Tittl et al, 1999 [16]	США	Смеш.	Случай-контроль	230/230	51.1/50.8	168/62	168/62	1,2,4,8	7
Carvalho-Recchia et al, 2001 [17]	США	Смеш.	Случай-контроль	50/50	55/53	36/14	36/14	4	7
Zhou et al, 2001 [18]	Китай	Азиаты	Случай-контроль	110/110	49.7/45.08	81/29	81/29	1,2,4,8	6
Mansuetta et al, 2004 [19]	США	Европейцы	Случай-контроль	69/55	46/41	47/22	39/16	2,4,7,8,9	6
Karadimas and Bouzas, 2004 [20]	Греция	Европейцы	Случай-контроль	38/38	44.7/44.5	28/10	28/10	4,7	7
Haimovici et al, 2004 [8]	США	Смеш.	Случай-контроль	312/312	45.02/45.34	230/82	230/82	2,4,7,9	8
Cotticelli et al, 2006 [21]	Италия, Наполи	Европейцы	Случай-контроль	23/23	47/50	22/1	22/1	3	6
Leveque et al, 2007 [22]	США	Смеш.	Случай-контроль	29/29	47.8/47.3	22/7	22/7	2,6	7
Feghhi et al, 2008 [23]	Иран, Ахваз	Европейцы	Случай-контроль	54/59	35.7/42.6	48/6	34/25	3	7
Asensio-Sanchez et al, 2008 [24]	Испания, Вальядолид	Европейцы	Случай-контроль	16/20	46.3/50.2	11/5	13.7	3	7
Misiuk-Hojlo et al, 2009 [25]	Польша	Европейцы	Случай-контроль	55/55	49.2/46.7	36/19	33/22	3	8
Eom et al, 2012 [26]	Корея	Азиаты	Случай-контроль	113/339	45.6/45.3	90/23	270/69	2,6	7
Tsai et al, 2014 [13]	Китай, Тайвань	Азиаты	Когортное	320/1554	41.3/41.0	197/123	950/604	2,4,6,7,8	7
Roshani et al, 2014 [27]	Иран, Тегеран	Европейцы	Случай-контроль	35/138	34.14/34.01	32/3	128/10	3	6
Chen et al, 2015 [28]	Китай, Тайвань	Азиаты	Когортное	835/4175	41.64/41.63	616/219	3080/1095	1,2,4,5	7
Brodie et al, 2015 [29]	США	Смеш.	Случай-контроль	48/48	55/54	38/10	38/10	2,6	8
Chang et al, 2015 [30]	Китай, Тайвань	Азиаты	Когортное	2921/17526	42.26/42.34	167/1248	10081/7445	1,2,4	7
Lahousen et al, 2015 [31]	Австрия, Грац	Европейцы	Случай-контроль	95/75	47.4/43.8	71/24	46/29	2,4,9	6
Bousquet et al, 2016 [32]	Франция, Париж	Европейцы	Случай-контроль	40/40	44.1/43	34/6	34/6	2,4,6,9	7
Manayath et al, 2016 [33]	Индия, Тамил-Наду	Смеш.	Случай-контроль	262/237	40/38	229/33	210/27	2,4	6
Chatziralli et al, 2017 [11]	Греция, Афины	Европейцы	Случай-контроль	183/183	48.3/48.5	131/52	105/78	1,2,3,4,5,6,7,9	8
Elon van Dijk et al, 2017 [12]	Нидерланды, Лейден	Европейцы	Случай-контроль	76/29	49.2/43.0	70/6	26/3	9	7
Mansour et al, 2017 [34]	Ливан, Бразилия, США, Египет	Смеш.	Случай-контроль	83/83	46.0/45.9	67/16	67/16	1,2,4,6,7,8,9	8
Ersoz et al, 2018 [35]	Стамбул, Турция	Смеш.	Случай-контроль	811/816	46.8/46.3	593/218	596/220	1,2,4,7,8,9	7
Yu-Yen Chen et al, 2019 [36]	Китай, Тайвань	Азиаты	Когортное	25939/103756	42.9/42.9	17751/8188	71004/32752	2,9	7

Примечание. Факторы риска: 1. Ишемическая болезнь сердца (ИБС); 2. Артериальная гипертензия; 3. Инфицированность *Helicobacter pylori* (*H. pylori*); 4. Использование стероидных препаратов; 5. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов; 6. Синдром обструктивного апноэ сна; 7. Аутоиммунные заболевания; 8. Использование психофармакологических препаратов; 9. Курение табака.

Статистический анализ данных

Для дихотомических переменных рассчитаны отношение шансов и 95% доверительный интервал. Использована модель случайных эффектов и метод Мантела-Хензела. Степень гетерогенности оценена с помощью критерия «хи-квадрат» и коэффициента I^2 . Гетерогенность в исследованиях считалась статистически значимой при $p < 0,1$ в тесте Хи-квадрат и $I^2 > 40\%$. Публикационное смещение анализировалось с помощью построения воронкообразной диаграммы. Построение лесовидных и воронкообразных диаграмм выполнено с помощью программного обеспечения Review Manager 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014, Копенгаген, Дания) и Microsoft Office Excel 2010. Результаты метаанализа мы считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

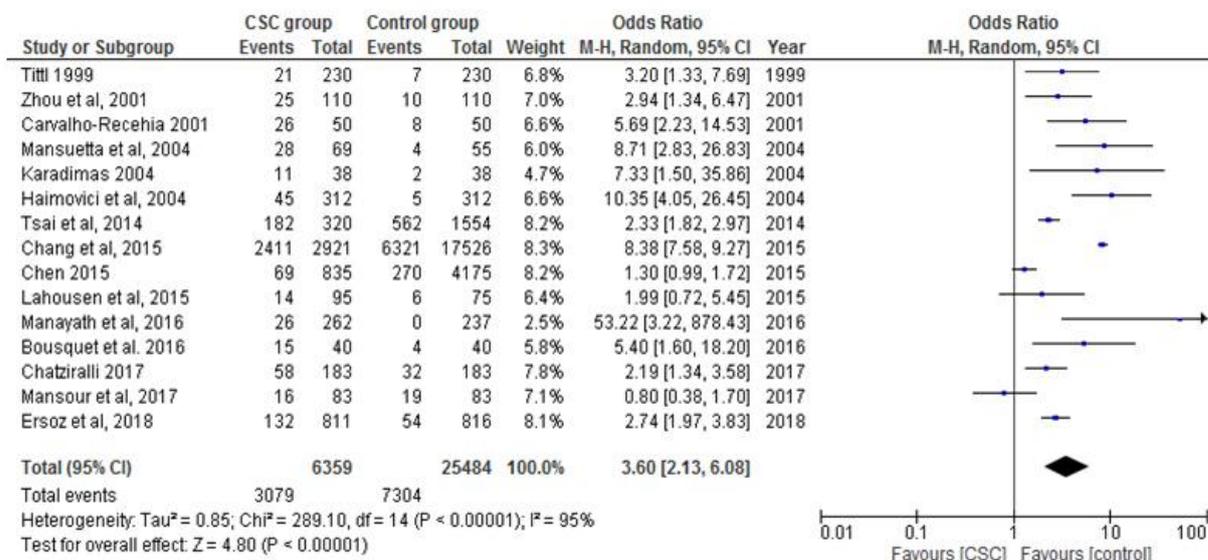
Характеристика исследований

В данный систематический обзор и метаанализ были включены 25 исследований, включающих в себя данные 32 747 пациентов с диагностированным заболеванием ЦСХП, тогда как 129 980 человек в сумме составили контрольную группу. Все публикации, отобранные в соответствии с критериями включения, относились к периоду 1999-2019 годов. 21 исследование относилось к типу «случай-контроль» и 4 были когортными исследованиями. Шесть исследований проведено в США, четыре – в Китае, два – в Греции, два – в Иране, по одному – в Италии, Испании, Франции, Польше, Австрии, Нидерландах, Турции, Индии, Южной Корее, одно мультицентровое исследование проведено в 4-х странах: Ливане, Бразилии, США, Египте. Характеристика включенных исследований приведена в табл. 1.

Связь ЦСХП с применением стероидных препаратов

В данный метаанализ было отобрано 15 исследований, посвящённых оценке связи применения стероидных препаратов с возникновением (постановкой диагноза) ЦСХП. Они включали данные о 6359 пациентах с ЦСХП и 25484 пациентах контрольной группы (рисунок 2). Суммарный результат показал наличие исследуемой связи (ОШ=3,60; 95% ДИ 2,13-6,08; $p=0,00001$) Выявлена статистически значимая гетерогенность в исследованиях. Ни одно исследование не оказывало чрезмерного влияния на общие результаты. Публикационное смещение отсутствовало.

Рис. 2. Лесовидная диаграмма связи между применением стероидов и риском возникновения ЦСХП. Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал



Синдром обструктивного апноэ сна и ЦСХП

Восемь исследований рассматривали синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) как потенциальный фактор риска ЦСХП. Мы исключили 1 исследование [37], поскольку оно было дополнено этим же автором в 2014 году (результаты последнего были включены в наш метаанализ). В итоге 7 включенных исследований представляли данные 816 пациентов с ЦСХП и 2276 пациентов контрольной группы. Результат метаанализа показал, что наблюдаемая зависимость не является статистически значимой (ОШ = 1,82; 95% ДИ 0,70-4,75; $p=0,22$) (рисунок 3). Обнаружена статистически значимая гетерогенность исследований. На воронкообразной диаграмме не было выявлено публикационного смещения.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и риск развития ЦСХП

Нами было включено в метаанализ два исследования, изучавшие влияние применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на риск возникновения ЦСХП. Всего в исследования было включено 1018 пациентов с ЦСХП и 4358 пациентов контрольной группы. Не было выявлено связи с применением НПВП и развитием ЦСХП (ОШ=0,96; 95% ДИ 0,83-1,11; $p=0,57$) (рисунок 4). Гетерогенность в исследованиях

статистически незначимая. Публикационное смещение на воронкообразной диаграмме вследствие малого числа публикаций оценить не представлялось возможным.

Рис. 3. Лесовидная диаграмма связи между синдромом обструктивного апноэ сна и риском возникновения ЦСХП. Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал.

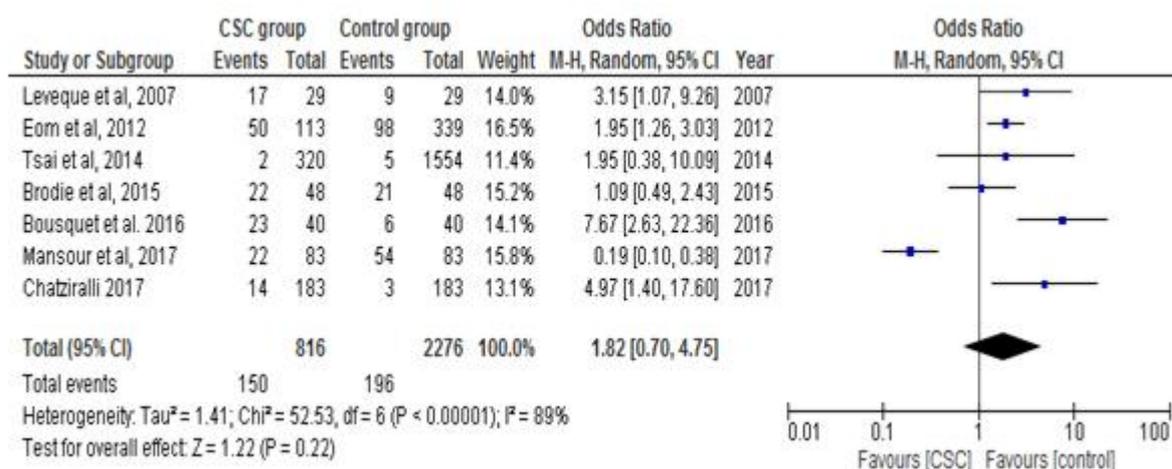
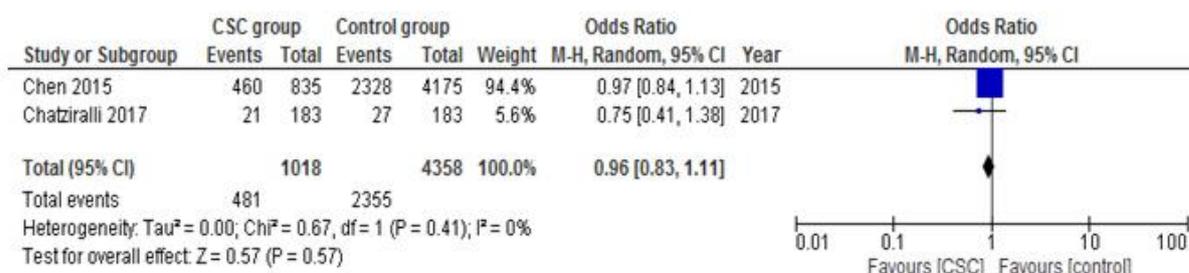


Рис. 4. Лесовидная диаграмма связи между применением НПВП и риском возникновения ЦСХП. Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал.

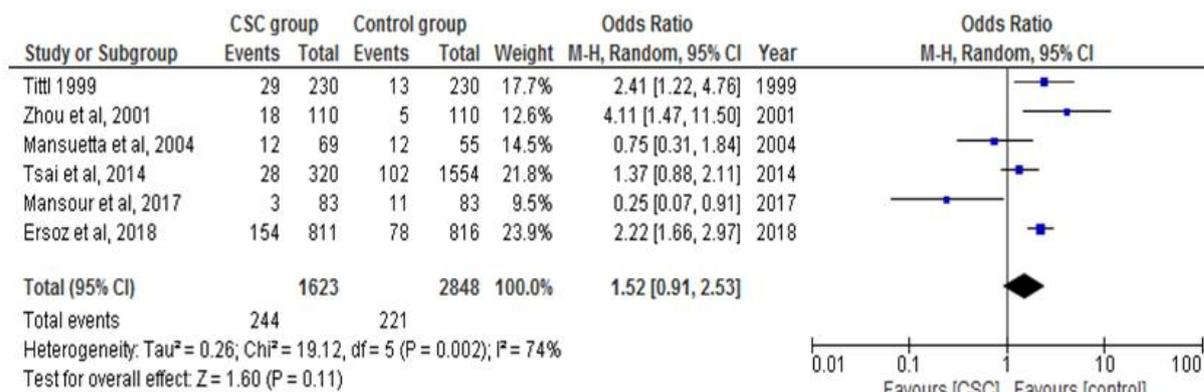


Применение психофармакологических препаратов и риск развития ЦСХП

Информация о влиянии применения психофармакологических препаратов (ПФП) на развитие ЦСХП представлена в шести исследованиях. Исследуемую группу составили 1623 пациента с ЦСХП и контрольную – 2848 пациентов без ЦСХП. Анализ результатов указанных исследований показал отсутствие статистически значимых различий между

группами (ОШ = 1,52; 95% ДИ = 0,91-2,53; $p=0,11$) (рисунок 5). Публикационное смещение отсутствовало.

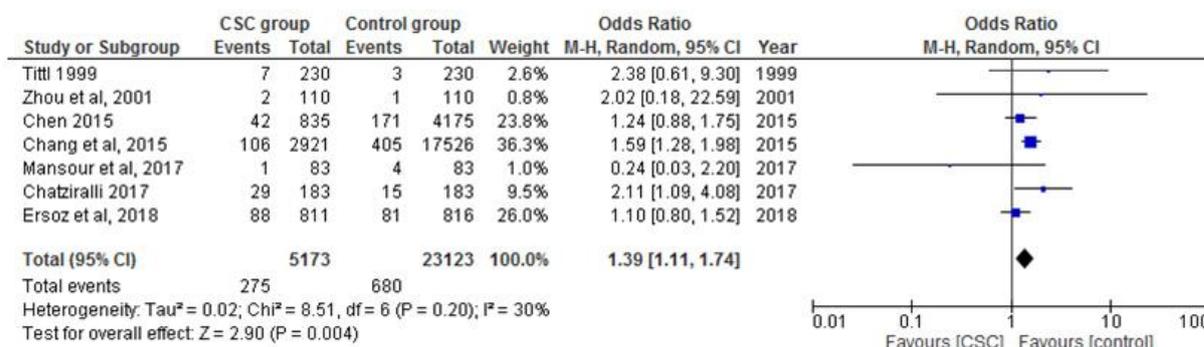
Рис. 5. Лесовидная диаграмма связи между применением ПФП и риском развития ЦСХП. *Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал.*



Ишемическая болезнь сердца как фактор риска развития ЦСХП

В анализ было включено 7 исследований связи ишемической болезни сердца (ИБС) с риском возникновения ЦСХП. В исследованиях принимало участие 5173 пациента с ЦСХП и 2123 человека из контрольной группы (без ЦСХП). Выявлена ассоциация между ИБС и развитием ЦСХП (ОШ = 1,39; 95% ДИ = 1,11-1,74; $p=0,004$) (рисунок 6). Гетерогенность исследований статистически не значимая. Публикационное смещение отсутствовало.

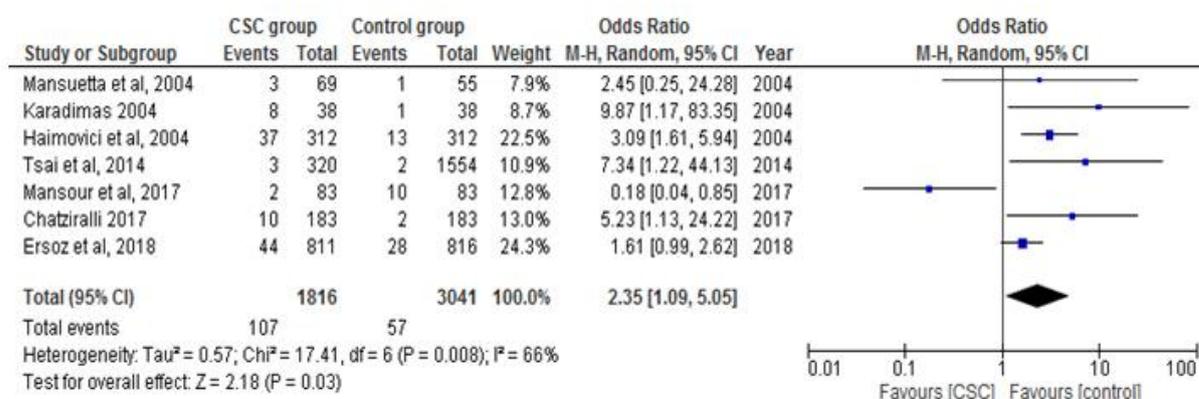
Рис. 6. Лесовидная диаграмма связи между ИБС и риском развития ЦСХП. *Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал.*



Аутоиммунные заболевания и их влияние на возникновение ЦСХП

Данные о влиянии аутоиммунных заболеваний на возникновение ЦСХП были извлечены из семи исследований, в которых приняли участие 1816 пациентов с ЦСХП и 3041 пациент контрольной группы. Метаанализ показал, что аутоиммунные заболевания являются значимым фактором риска развития ЦСХП (ОШ = 2,35; и 95% ДИ = 1,09-5,05; $p=0,03$) (рисунок 7). Гетерогенность исследований статистически значимая. Публикационное смещение на воронкообразной диаграмме не выявлено.

Рис. 7. Лесовидная диаграмма связи между аутоиммунными заболеваниями и риском развития ЦСХП. Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; М-Н – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95 % доверительный интервал.



Артериальная гипертензия как фактор риска ЦСХП

В 17 исследованиях изучалась связь артериальной гипертензии (АГ) с риском возникновения ЦСХП, при этом условия всех исследований включали наличие АГ до постановки диагноза ЦСХП. В исследованиях приняло участие 32400 пациентов с ЦСХП и 129568 лиц без ЦСХП. Наше исследование показало, что шанс встретить пациента с артериальной гипертензией в 1,59 раза выше среди пациентов с ЦСХП, чем среди контрольной группы (ОШ = 1,59; 95% ДИ = 1,13-2,24; $p=0,008$) (рисунок 8). Выявлена статистически значимая гетерогенность в исследованиях. Воронкообразная диаграмма не показала наличия публикационного смещения.

Связь инфекции Helicobacter pylori с развитием ЦСХП

Связь инфицирования Helicobacter pylori с развитием ЦСХП была описана в шести исследованиях, в которых приняло участие 366 пациентов с ЦСХП и 478 лиц контрольной

группы. После объединения данных этих исследований инфекция *H. pylori* была оценена как существенный фактор риска возникновения ЦСХП (ОШ = 2,45; и 95% ДИ = 1,56-3,85; $p=0,0001$) (рисунок 9). Статистически значимой гетерогенности в исследованиях не выявлено. Воронкообразная диаграмма не показала публикационного смещения.

Рис. 8. Лесовидная диаграмма связи между артериальной гипертензией и риском развития ЦСХП. Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал.

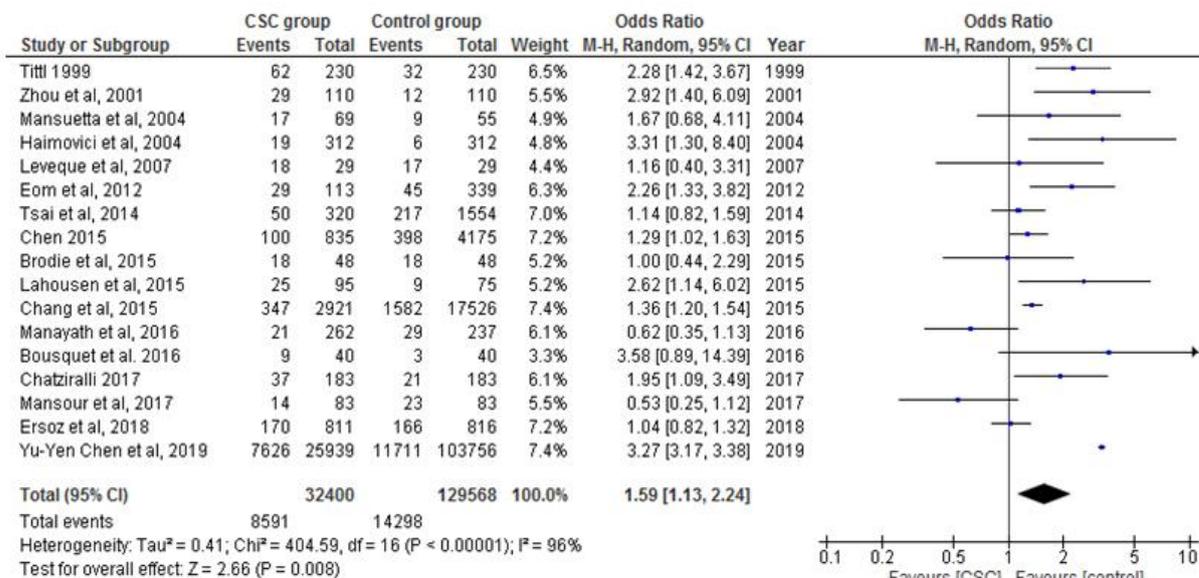
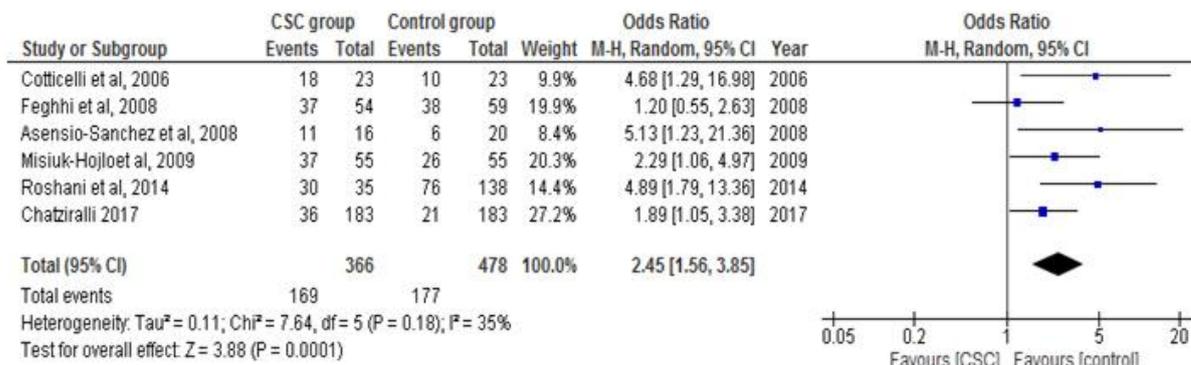


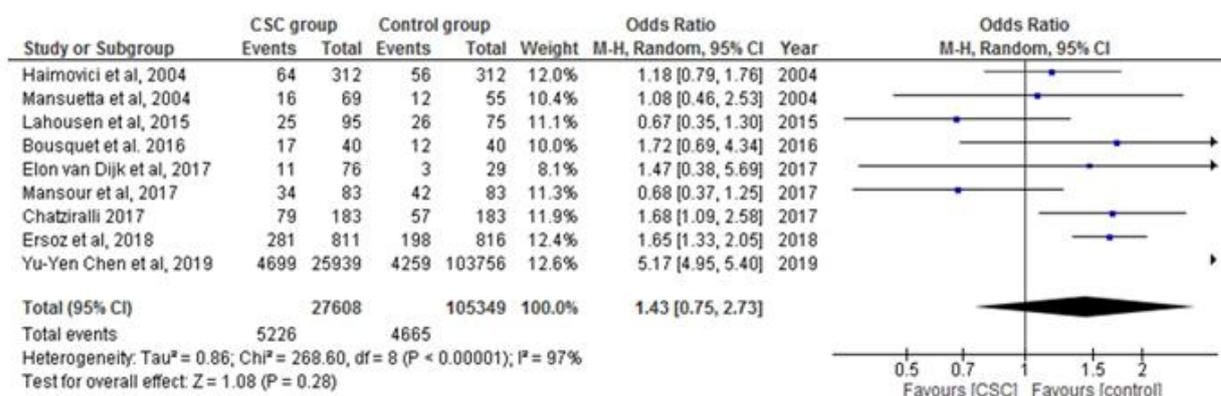
Рис. 9. Лесовидная диаграмма связи между *H. pylori* и риском развития ЦСХП. Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал.



Курение табака и риск развития ЦСХП

Влияние потребления табачной продукции на развитие ЦСХП было изучено в девяти исследованиях. В них приняли участие 27608 пациентов с ЦСХП и 105349 – пациентов контрольной группы. По результатам метаанализа курение не являлось значимым фактором риска ЦСХП (ОШ = 1,43; 95% ДИ = 0,75-2,73; $p=0,28$) (рисунок 10). Наблюдалась статистически значимая гетерогенность исследования. Воронкообразная диаграмма не показала публикационного смещения.

Рис. 10. Лесовидная диаграмма связи между курением (табака) и риском развития ЦСХП. Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал.



Другие факторы

В отдельных отобранных исследованиях было рассмотрено влияние на заболевание также таких факторов как: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка, применение антигистаминных препаратов, применение антацидов, психологический стресс, типовое поведение (психотип А), депрессия, беременность, употребление алкоголя, мигрень, уровень урбанизации, психиатрические заболевания, перенесенная трансплантация органов, эндогенный синдром Кушинга, применение антибиотиков, перенесенные операции на глаза, прием амфетаминов, применение средств для похудения, лекарственных растений, тучность (ожирение), аллергические заболевания, болезнь Крона, близорукость и дальнозоркость, посменная работа, кератоконус, хронические заболевания почек. В данном метаанализе мы не рассматривали такой фактор риска как стресс и аффективный тип личности (личности типа А), так как в найденных исследованиях применялись различные методики и подходы для изучения этих факторов риска, также в некоторых исследованиях аффективный тип личности (личности типа А) оценивался субъективно, опираясь на мнение самих исследователей [8]. Проанализировать роль остальных указанных выше факторов не

представлялось возможным из-за отсутствия достаточного количества качественных исследований.

Обсуждение

Центральная серозная хориоретинопатия считалась одним из видов вазоспастических заболеваний до изобретения методики флюоресцеиновой ангиографии глазного дна, которая показала развитие первичных поражений пигментного эпителия сетчатки [1]. Однако, уже до появления ангиографии с индоцианином зеленым большинство исследователей поддерживали гипотезу о роли хориоидальной гиперпроницаемости сосудов в патогенезе ЦСХП [5].

Различные исследования продемонстрировали значительную связь между использованием стероидов и риском возникновения ЦСХП [8,17,16,20,18]. В данном систематическом обзоре эта связь была подтверждена. Механизм данного феномена до конца не объяснен. Рядом авторов отмечалось, что кортикостероиды оказывают влияние на хориоидальное кровообращение, увеличивая гиперпроницаемость сосудов или на содержание цитокинов, необходимых для ауторегуляции кровеносных сосудов, формирования мембраны Бруха и функции наружного гематоретинального барьера [38].

Как у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, так и у пациентов с ЦСХП выявляют гиперфункцию симпатико-адреналовой системы, что может вызывать повышение артериального давления с последующей эндотелиальной дисфункцией на уровне гематоэнцефалического барьера. Помимо этого, по мнению ряда исследователей, СОАС может также привести к повышению уровня кортизола [39,40]. Результаты исследований данного вопроса противоречивы, отражением чего является статистически значимая гетерогенность исследований, выявленная настоящим метаанализом. К примеру, Leveque и соавт. в своих исследованиях отмечали, что частота регистрации СОАС у пациентов с ЦСХП больше в сравнении с контрольной группой (58,6% и 31,0%, соответственно) [22]. Jain с соавт. также сообщали о пациенте с СОАС и с билатериальным ЦСХП, у которого произошло быстрое разрешение серозной отслойки нейросенсорной сетчатки после лечения СОАС [41]. Однако Brodie с соавт. заключили, что встречаемость СОАС у пациентов с ЦСХП и у лиц контрольной группы были приблизительно равны (45% и 43%, соответственно) [29]. Результаты метаанализа этих семи исследований показали, что развитие ЦСХП не связано с СОАС. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов было представлено в 2 исследованиях, которые не подтвердили влияния применения НПВП на развитие ЦСХП [28,11]. Мета-анализ также не выявил статистической значимости этого фактора.

В исследованиях роли психофармакологических препаратов как факторов риска развития ЦСХП получены противоречивые данные. Три исследования показывают статистическую

значимость этого фактора риска [16,18,35], а другие три указывают, что данный фактор не приводит к возникновению ЦСХП [19,13,34]. По результатам проведенного метаанализа применение психофармакологических препаратов в качестве фактора риска ЦСХП не имеет статистической значимости. Но хотим отметить, что в вышеперечисленных исследованиях не было указано какие именно препараты из группы психофармакологических средств изучались. В одних исследованиях отмечалось применение психофармакологических препаратов без их уточнения [16,18,34], в других исследованиях указывалось на применение антидепрессантов и противотревожных препаратов, которые также относятся к ПФП [19,13,35], что в свою очередь может привести к систематической ошибке, так как препараты, входящие в группу ПФП могут оказывать разное воздействие на риск развития ЦСХП.

Продемонстрирована связь ЦСХП с такими заболеваниями как ИБС, гипертоническая болезнь, аутоиммунные заболевания. Из семи исследований, направленных на оценку ишемической болезни сердца в качестве фактора риска ЦСХП, только в одном исследовании, проведенном Chang с соавт. в 2015 г., получены результаты, подтверждающие связь между развитием ЦСХП и ишемической болезнью сердца [30]. Тем не менее, результаты метаанализа продемонстрировали наличие статистически значимой связи между этими двумя заболеваниями, что связано, отчасти, с очень большим размером выборки исследования Chang и, соответственно, большим его вкладом (36,3%) в суммарный результат. В качестве преимуществ данного исследования можно отметить то, что оно, в отличие от большинства остальных, является когортным. В то же время, требует исследования вопрос о внешней валидности результатов исследования и возможности распространения их на европейскую популяцию.

Метаанализ 17 исследований показал, что артериальная гипертензия является значимым фактором риска развития ЦСХП. Тем не менее, обращает на себя внимание гетерогенность результатов. К примеру, Tittl с соавт. [16] и Haimovici с соавт. [8] в своих исследованиях показали существенное влияние АГ на развитие ЦСХП, в то время как в исследовании Chen с соавт. [28] получены противоположные результаты.

Пациенты с аутоиммунными заболеваниями часто получают комплексное лечение, включающее кортикостероиды. По-видимому, оба фактора – как само аутоиммунное заболевание, так и прием кортикостероидов – могут влиять на риск возникновения ЦСХП. Исследование Haimovici с соавт. показало, что наличие аутоиммунного заболевания было существенным фактором риска среди пациентов именно после назначения им кортикостероидов [8]. Поскольку в выборках, использованных в отобранных нами исследованиях, было очень мало пациентов с аутоиммунными заболеваниями, не получавших лечения кортикостероидами, необходимо проведение дальнейших исследований роли самих аутоиммунных заболеваний на риск ЦСХП.

Данный метаанализ показал, что распространенность инфекции *H. pylori* у пациентов с ЦСХП была в 2,45 раза выше по сравнению с контрольной группой, 95% доверительный

интервал составил 1,56-3,85. Большинство исследований указывали на инфекцию *H. pylori* в качестве фактора риска развития ЦСХП. В проспективном пилотном исследовании 16 пациентов с ЦСХП распространенность инфекции *H. pylori* была значительно выше, чем в общей популяции [42]. В другом исследовании распространенность была также значительно выше у пациентов с ЦСХП, чем в контрольной популяции из той же страны [43]. Эти результаты были подтверждены многими другими исследованиями [11,21,23-25,42-44]. Например, в проспективном исследовании, включающем 35 случаев пациентов с ЦСХП и 138 контролей, Roshani и соавторы (2014) продемонстрировали, что распространенность инфекции *H. pylori* была значительно выше у пациентов с ЦСХП, чем в контрольной группе. Они сообщили, что симптомы пациентов с ЦСХП улучшились после успешной эрадикации *H. pylori* с использованием стандартной терапии, и предположили, что необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые клинические испытания, чтобы подтвердить полезность эрадикации *H. pylori* в качестве терапевтического варианта для пациентов с ЦСХП, у которых наблюдается *H. pylori* инфекция [27]. Напротив, проспективное исследование Warrow и соавторов (2012) показало гораздо более низкую распространенность инфекции *H. pylori* у пациентов с ЦСХП по сравнению с предыдущими, преимущественно ретроспективными исследованиями (диапазон распространенности: 44-78%) [45]. Ahnoux-Zabsonge с соавт. (2004) сообщили, что рецидивы ЦСХП всегда были связаны с наличием инфекции *H. pylori*, тогда как улучшение как симптомов (ухудшение зрения и снижение остроты зрения), так и признаков (фундоскопических данных) было связано с успешной эрадикацией *H. pylori* [43]. В исследовании Mauget-Faysse и соавт. (2002), 16 пациентов с ЦСХП, продолжающейся более 6 месяцев, были протестированы на желудочную инфекцию *H. pylori*. Авторы сообщили, что 56,3% пациентов были положительными на *H. pylori*, что было значительно выше, чем показатель исторического контроля населения (27,5%) [42]. В исследовании, проведенном Ahnoux-Zabsonge и соавт (2004), также сообщалось, что распространенность инфекции *H. pylori* была значительно выше у пациентов с ЦСХП (39,7%) по сравнению с общей популяцией Франции (25,4%) [43]. Авторы указали, что эти результаты могут послужить основой для дальнейших исследований этиопатогенеза хронической формы ЦСХП, которые могут предоставить доказательства в поддержку эффективности терапии, то есть эрадикации *H. pylori* [42]. Kmera-Muszinska с соавт. (2008) предположили роль инфекции *H. pylori* в этиопатогенезе ЦСХП, основанную на опросе 14 пациентов с гистопатологически подтвержденной инфекцией *H. pylori* [44]. Предполагается, что антитела против антигена *Helicobacter pylori* – CagA (cytotoxin associated gene) могут перекрестно реагировать с эндотелиальными антигенами сосудов, способствуя тем самым повреждению сосудистой стенки и развитию атеросклероза [46]. Дисфункция эндотелиальных клеток по предлагаемому механизму может объяснить патофизиологию ЦСХП у пациентов, инфицированных *H. pylori*. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для изучения этого механизма. Дополнительные клинические испытания необходимы для четкого определения роли эрадикации *H. pylori* в прогнозе и лечении пациентов с ЦСХП.

Известно, что курение табака по-разному влияет на кровоснабжение разных органов. Курение вызывает резкое увеличение кровоснабжения церебральных и коронарных артерий [47,48] с параллельным уменьшением притока крови, в частности, к коже и плаценте. Робинсон и соавт. наблюдали увеличение макулярного капиллярного кровотока у курильщиков [49]. Однако последующие исследования не подтвердили этих результатов [50-52]. Нага с соавт. продемонстрировали, что курение сигарет значительно уменьшило средний уровень кровотока сетчатки глаз кроликов [50]. Morgado с соавт. сообщили о том, что курение сигарет уменьшило кровоток в сетчатке и ауторегуляторную функцию кровеносных сосудов в сетчатке. Авторы объяснили данное наблюдение сосудосуживающим свойством никотина и активацией симпатической нервной системой [51]. Spaide и соавт. предположили, что ЦСХП может быть результатом нарушения ауторегуляции кровотока в хориоидальной циркуляции из-за оксида азота [53]. Воздействие никотина также приводило к нарушению расширения сосудов, связанного с оксидом азота [54,55] и, таким образом, к развитию ЦСХП. Мы проанализировали 9 исследований, которые изучали влияние этого фактора на развитие ЦСХП. В 4 исследованиях данный фактор риска являлся значимым [8,11,35,36], 5 других исследований опровергали роль курения в развитии ЦСХП [12,19,31,32,34]. Метаанализ показал, что курение как фактор риска ЦСХП не имеет статистической значимости. Тем не менее, включение в метаанализ проспективных исследований на большем количестве пациентов позволит продемонстрировать фактические последствия курения на ЦСХП.

Заключение

Проведенный нами систематический обзор исследований роли различных факторов в развитии ЦСХП показал, что в качестве наиболее вероятных факторов риска ЦСХП могут выступать заболевания и состояния, ассоциированные с наличием эндотелиальной дисфункции, такие как артериальная гипертензия, ИБС, аутоиммунные заболевания, применение стероидных препаратов. Требуется дальнейшего изучения с целью исследования механизма воздействия выявленная связь инфицированности *H. pylori* с развитием ЦСХП. Необходимы дальнейшие проспективные исследования с большими выборками и точным контролем качества для более точного и надежного изучения таких факторов риска ЦСХП как синдром обструктивного апноэ сна, курение и др., что, в конечном итоге, поможет в разработке программ профилактики этого серьезного заболевания.

Список литературы

1. Liegl R., Ulbig M.W. Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 2014; 232: 65-76. doi: 10.1159/000360014.
2. Gass J.D.M. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: Idiopathic central serous choroidopathy. *Am J Ophthalmology* 1967; 63: 587-615.
3. Schatz H. Central serous chorioretinopathy and serous detachment of the retinal pigment epithelium. *Int Ophthalmol Clin* 1975; 15: 159-168.

4. Nicholson B., Noble J., Forooghian F., Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol* 2013; 58: 103-126.
5. 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.
6. Yap E.Y., Robertson D.M. The long-term outcome of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 689-692.
7. Ficker L., Vafidis G., While A., Leaver P. Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 829-834.
8. 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.optha.2003.09.024.
9. Mateo-Montoya A., Mauget-Fajse M. Helicobacter pylori as a risk factor for central serous chorioretinopathy: Literature review. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5:355-358.
10. Yannuzzi L.A. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 2012; 32: 709.
11. 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.
12. van Dijk E.H.C., Tsonaka R., Klar-Mohamad N., Wouters D., de Vries A.P.J., de Jong E.K., et al. Systemic complement activation in central serous chorioretinopathy. *PLoS ONE* 2017; 12(7). doi: 10.1371/journal.pone.0180312.
13. 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.000000000000159.
14. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin. Epidemiol.* 2009; 62(10): 1-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
15. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25: 603-605.
16. 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.
17. Carvalho-Recchia C.A., Yannuzzi L.A., Negra S., et al. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2002; 109: 1834-1837.
18. Zhou H., Cai N., Liu M.Z., Cai B. Systematic factors associated with central serous chorioretinopathy. *J Tradit Chin Ophthalmol.* 2001; 11: 155.
19. 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.
20. 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; 42: 800-802. doi: 10.1007/s00417-004-0885-z.

21. Cotticelli L., Borrelli M., D'Alessio A.C. Menzione M, Villani A., Piccolo G., Montella F., Iovene M.R., Romano M. Central serous chorioretinopathy and Helicobacter pylori. *Eur J Ophthalmol.* 2006; 16(2): 274-8.
22. Leveque T.K., Yu L., Musch D.C., Chervin R.D., Zacks D.N. Central serous chorioretinopathy and risk for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2007; 11: 253-7. doi:10.1007/s11325-007-0112-3.
23. Fegghi M., Hajiani E., Khataminia G. Incidence of Helicobacter pylori in central serous chorioretinopathy a case control study. *Jundishapur J Microb.* 2008; 1(1): 15-9.
24. Asensio-Sanchez V.M., Rodriguez-Delgado B., Garcia-Herrero E., Cabo-Vaquera V., Garcia-Loygorri C. Central serous chorioretinopathy as an extradigestive manifestation of Helicobacter pylori gastric infection. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008; 83(3): 177-82.
25. Misiuk-Hojlo M., Michalowska M., Turno-Krecicka A. Helicobacter pylori – a risk factor for the development of the central serous chorioretinopathy. *Klin Oczna* 2009; 111(1-3): 30-2.
26. 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.
27. Roshani M., Ahangar Davoodi N., Seyed Majidi M.R. et al. Association of Helicobacter pylori with central serous chorioretinopathy in Iranian patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2014; 7: 63-67.
28. 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.
29. Brodie F.L., Charlson E.S., Aleman T.S. et al. Obstructive sleep apnea and central serous chorioretinopathy. *Retina* 2015; 35: 238-243.
30. 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/jovs.14-16360.
31. 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.
32. 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.
33. 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 Ophthalmol.* 2016; 9(2): 266-270. doi: 10.18240/ijo.2016.02.16
34. 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.
35. Ersoz M.G., Arf S., Hocaoglu M. et al. *Br J Ophthalmol.* 2018; 0: 1-5. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312431.
36. Chen Y.-Y., Huang L.-Y., Liao W.-L., Chou P. Association between Central Serous Chorioretinopathy and Risk of Depression: A Population-Based Cohort Study. *Hindawi Journal of Ophthalmology* 2019. doi: 10.1155/2019/2749296.
37. 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.

38. Bouzas E.A., Karadimas P., Pournaras C.J. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 431-448.
39. Grover D.P. Obstructive sleep apnea and ocular disorders. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21: 454-458.
40. Henley D.E., Russell G.M., Douthwaite J.A. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4234-4242.
41. Jain A.K., Kaines A., Schwartz S. Bilateral central serous chorioretinopathy resolving rapidly with treatment for obstructive sleep apnea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1037-1039.
42. Mauget-Faysse M., Kodjikian L., Quaranta M., Ben Ezra D., Trepsat C., Mion F. et al. Helicobacter pylori in central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy. Results of the first prospective pilot study. *J Fr Ophthalmol*. 2002; 25(10): 1021-5.
43. Ahnoux-Zabsonre A., Quaranta M., Mauget-Faysse M. Prevalence of Helicobacter pylori in central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy: a complementary study. *J Fr Ophthalmol*. 2004; 27(10): 1129-33. doi: MDOI-JFO-12-2004-27-10-0181-5512-101019-ART06.
44. Kmera-Muszynska M., Wojcicka I., Muszynski J. Is Helicobacter pylori infection associated with CRS occurrence? *Klin Oczna* 2008; 110(7-9): 273-6.
45. Warrow D., Mukkamala K., Rosen R.B. Relationship between Helicobacter Pylori and Central Serous Chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(14): 5227-7.
46. Franceschi F., Sepulveda A.R., Gasbarrini A., Pola P., Silveri N.G., Gasbarrini G. et al. Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between Helicobacter pylori infection and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 106(4): 430-4.
47. Wennmalm A. Effect of cigarette smoking on basal and carbon dioxide stimulated cerebral blood flow in man. *Clin Physiol* 1982; 2: 529-535.
48. Ball K., Turner R. Smoking and the heart: the basis for action. *Lancet* 1974; 7884: 822-826.
49. Robinson F., Petrig B.L., Riva C.E. The acute effect of cigarette smoking on macular capillary blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 609-613.
50. Hara K. Effect of cigarette smoking on ocular circulation. Immediate effect on retinal circulation. *Folia Ophthalmol Jpn* 1991;42: 263-267.
51. Morgado P.B., Chen H.C., Patel V. et al. The acute effect of smoking on retinal blood flow in subjects with and without diabetes. *Ophthalmology* 1994; 101: 1220-1226.
52. Steigerwalt Jr R.D., Laurora G., Incandela L. et al. Ocular and orbital blood flow in cigarette smokers. *Retina* 2000; 20: 394-397.
53. Spaide R.F., Campeas L., Haas A. et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996; 103: 2070-2079.
54. Chalon S., Moreno Jr H., Benowitz N.L. et al. Nicotine impairs endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 391-397.
55. Gerzanich V., Zhang F., West G.A., Simard J.M. Chronic nicotine alters NO signaling of Ca²⁺ channels in cerebral arterioles. *Circ Res* 2001; 88: 359-365.

Risk factors for central serous chorioretinopathy. Systematic review and meta-analysis.

Khasanova G. R.¹

MD, PhD, Associate professor, Head, Department of epidemiology and evidence-based medicine

Hakimov N. M.¹

PhD, Associate professor, Department of epidemiology and evidence-based medicine

Agliullin D. R.¹

Postgraduate student, Department of epidemiology and evidence-based medicine

Abdulaeva E. A.²

PhD, Associate professor, Head, Department of ophthalmology

1 – Kazan State Medical University, Kazan, Russia

2 – Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the FSBEIFPE RMACPE MOH Russia, Kazan, Russia

Corresponding Author: Agliullin Damir; **e-mail:** dr.agliullin@gmail.com

Conflict of interest. None declared.

Funding: The study had no sponsorship.

Abstract

The aim of the study was to conduct a systematic review and meta-analysis of the role of the following risk factors for central serous chorioretinopathy: the use of steroid and non-steroidal anti-inflammatory drugs, psychopharmacological drugs, obstructive sleep apnea syndrome, coronary heart disease, autoimmune diseases, arterial hypertension, *Helicobacter pylori* infection, tobacco smoking. **Methods:** A literature search was conducted in English and Russian using electronic databases PubMed, Web of Science, Cochrane Library, E-library. Links from found studies were also analyzed. Selected articles were published during the period from June 1986 to June 5, 2019. The odds ratio (OR) with a confidence interval of 95% (CI) were calculated. **Results:** In accordance with the inclusion criteria, 25 trials were selected (21 trials — case – control studies and 4 cohort), involving 32747 patients with diagnosed central serous chorioretinopathy and 129980 people without it. According to the results of a meta-analysis, the risk factors for the disease were: the use of steroid drugs (OR 3.60; 95% CI 2.13-6.08); coronary heart disease (OR 1.39; 95% CI 1.11-1.74); the presence of an autoimmune disease (OR 2.35; 95% CI 1.09-5.05); arterial hypertension (OR 1.59; 95% CI 1.13-2.24); *Helicobacter pylori* infection (OR 2.45; 95% CI 1.56-3.85). The association of central serous chorioretinopathy with tobacco smoking (OR 1.43; 95% CI 0.75-2.73), obstructive sleep apnea syndrome (OR 1.82; 95% CI 0.70-4.75), and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (OR 0.96; 95% CI 0.83-1.11), the use of psychopharmacological drugs (OR 1.52; 95% CI 0.91-2.53) have not been demonstrated. **Conclusions:** The most likely risk factors for central serous chorioretinopathy are diseases and conditions associated with the presence of endothelial dysfunction, such as arterial hypertension, ischemic hard disease, autoimmune diseases, and the use of steroid drugs.

Keywords: central serous chorioretinopathy, systematic review, meta-analysis, risk factors, corticosteroids, coronary heart disease, arterial hypertension

References

1. Liegl R., Ulbig M.W. Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 2014; 232: 65-76. doi: 10.1159/000360014.
2. Gass J.D.M. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: Idiopathic central serous choroidopathy. *Am J Ophthalmology* 1967; 63: 587-615.
3. Schatz H. Central serous chorioretinopathy and serous detachment of the retinal pigment epithelium. *Int Ophthalmol Clin* 1975; 15: 159-168.

4. Nicholson B., Noble J., Forooghian F., Meyerle C. Central serous chorioretinopathy: update on pathophysiology and treatment. *Surv Ophthalmol* 2013; 58: 103-126.
5. 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.
6. Yap E.Y., Robertson D.M. The long-term outcome of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 689-692.
7. Ficker L., Vafidis G., While A., Leaver P. Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 829-834.
8. 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.optha.2003.09.024.
9. Mateo-Montoya A., Mauget-Fajÿse M. Helicobacter pylori as a risk factor for central serous chorioretinopathy: Literature review. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5:355-358.
10. Yannuzzi L.A. Type A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina* 2012; 32: 709.
11. 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.
12. van Dijk E.H.C., Tsonaka R., Klar-Mohamad N., Wouters D., de Vries A.P.J., de Jong E.K., et al. Systemic complement activation in central serous chorioretinopathy. *PLoS ONE* 2017; 12(7). doi: 10.1371/journal.pone.0180312.
13. 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.000000000000159.
14. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin. Epidemiol.* 2009; 62(10): 1-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
15. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25: 603-605.
16. 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.
17. Carvalho-Recchia C.A., Yannuzzi L.A., Negra S., et al. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2002; 109: 1834-1837.
18. Zhou H., Cai N., Liu M.Z., Cai B. Systematic factors associated with central serous chorioretinopathy. *J Tradit Chin Ophthalmol.* 2001; 11: 155.
19. 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.
20. 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.

21. Cotticelli L., Borrelli M., D'Alessio A.C. Menzione M, Villani A., Piccolo G., Montella F., Iovene M.R., Romano M. Central serous chorioretinopathy and Helicobacter pylori. *Eur J Ophthalmol.* 2006; 16(2): 274-8.
22. Leveque T.K., Yu L., Musch D.C., Chervin R.D., Zacks D.N. Central serous chorioretinopathy and risk for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2007; 11: 253-7. doi:10.1007/s11325-007-0112-3.
23. Fegghi M., Hajiani E., Khataminia G. Incidence of Helicobacter pylori in central serous chorioretinopathy a case control study. *Jundishapur J Microb.* 2008; 1(1): 15-9.
24. Asensio-Sanchez V.M., Rodriguez-Delgado B., Garcia-Herrero E., Cabo-Vaquera V., Garcia-Loygorri C. Central serous chorioretinopathy as an extradigestive manifestation of Helicobacter pylori gastric infection. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008; 83(3): 177-82.
25. Misiuk-Hojlo M., Michalowska M., Turno-Krecicka A. Helicobacter pylori – a risk factor for the development of the central serous chorioretinopathy. *Klin Oczna* 2009; 111(1-3): 30-2.
26. 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.
27. Roshani M., Ahangar Davoodi N., Seyed Majidi M.R. et al. Association of Helicobacter pylori with central serous chorioretinopathy in Iranian patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2014; 7: 63-67.
28. 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.
29. Brodie F.L., Charlson E.S., Aleman T.S. et al. Obstructive sleep apnea and central serous chorioretinopathy. *Retina* 2015; 35: 238-243.
30. 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/jovs.14-16360.
31. 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.
32. 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.
33. 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 Ophthalmol.* 2016; 9(2): 266-270. doi: 10.18240/ijo.2016.02.16
34. 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.
35. Ersoz M.G., Arf S., Hocaoglu M. et al. *Br J Ophthalmol.* 2018; 0: 1-5. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312431.
36. Chen Y.-Y., Huang L.-Y., Liao W.-L., Chou P. Association between Central Serous Chorioretinopathy and Risk of Depression: A Population-Based Cohort Study. *Hindawi Journal of Ophthalmology* 2019. doi: 10.1155/2019/2749296.
37. 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.

38. Bouzas E.A., Karadimas P., Pournaras C.J. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 431-448.
39. Grover D.P. Obstructive sleep apnea and ocular disorders. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21: 454-458.
40. Henley D.E., Russell G.M., Douthwaite J.A. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4234-4242.
41. Jain A.K., Kaines A., Schwartz S. Bilateral central serous chorioretinopathy resolving rapidly with treatment for obstructive sleep apnea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248: 1037-1039.
42. Mauget-Faysse M., Kodjikian L., Quaranta M., Ben Ezra D., Trepsat C., Mion F. et al. Helicobacter pylori in central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy. Results of the first prospective pilot study. *J Fr Ophthalmol*. 2002; 25(10): 1021-5.
43. Ahnoux-Zabsonre A., Quaranta M., Mauget-Faysse M. Prevalence of Helicobacter pylori in central serous chorioretinopathy and diffuse retinal epitheliopathy: a complementary study. *J Fr Ophthalmol*. 2004; 27(10): 1129-33. doi: MDOI-JFO-12-2004-27-10-0181-5512-101019-ART06.
44. Kmera-Muszynska M., Wojcicka I., Muszynski J. Is Helicobacter pylori infection associated with CRS occurrence? *Klin Oczna* 2008; 110(7-9): 273-6.
45. Warrow D., Mukkamala K., Rosen R.B. Relationship between Helicobacter Pylori and Central Serous Chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(14): 5227-7.
46. Franceschi F., Sepulveda A.R., Gasbarrini A., Pola P., Silveri N.G., Gasbarrini G. et al. Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between Helicobacter pylori infection and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 106(4): 430-4.
47. Wennmalm A. Effect of cigarette smoking on basal and carbon dioxide stimulated cerebral blood flow in man. *Clin Physiol* 1982; 2: 529-535.
48. Ball K., Turner R. Smoking and the heart: the basis for action. *Lancet* 1974; 7884: 822-826.
49. Robinson F., Petrig B.L., Riva C.E. The acute effect of cigarette smoking on macular capillary blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 609-613.
50. Hara K. Effect of cigarette smoking on ocular circulation. Immediate effect on retinal circulation. *Folia Ophthalmol Jpn* 1991;42: 263-267.
51. Morgado P.B., Chen H.C., Patel V. et al. The acute effect of smoking on retinal blood flow in subjects with and without diabetes. *Ophthalmology* 1994; 101: 1220-1226.
52. Steigerwalt Jr R.D., Laurora G., Incandela L. et al. Ocular and orbital blood flow in cigarette smokers. *Retina* 2000; 20: 394-397.
53. Spaide R.F., Campeas L., Haas A. et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996; 103: 2070-2079.
54. Chalon S., Moreno Jr H., Benowitz N.L. et al. Nicotine impairs endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 391-397.
55. Gerzanich V., Zhang F., West G.A., Simard J.M. Chronic nicotine alters NO signaling of Ca²⁺ channels in cerebral arterioles. *Circ Res* 2001; 88: 359-365.

Ультразвуковое исследование в режиме цветового доплеровского картирования в изучении кровоснабжения меланомы хориоидеи

Самкович Е. В.¹

врач-офтальмолог, 3 хирургическое отделение, м.н.с., ORCID 0000-0002-5573-5712

Панова И. Е.¹

д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе

1 – ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербургский филиал. Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Самкович Елена Владиславовна, e-mail: e.samkovich@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что изучение особенностей кровоснабжения меланомы хориоидеи с использованием ультразвукового исследования в режиме цветового доплеровского картирования представляет не только диагностическую значимость, но и определяет выбор лечебной тактики и позволяет прогнозировать течение опухолевого процесса. **Цель.** Изучить диагностические возможности ультразвукового исследования с применением режима цветового доплеровского картирования в оценке кровоснабжения меланомы хориоидеи малых и средних размеров. **Материал и методы.** 73 пациента (73 глаза): 39 мужчин и 34 женщины, средний возраст 59,27±1,64 лет. Средняя проминенция опухолей составила 2,71±0,15, средний диаметр основания 9,12±0,132. Все больные с учётом метрических характеристик были разделены на 2 группы. I группу («малые» МХ) составили больные с проминенцией опухоли от 0,6 мм до 3,0 мм (n= 42), II группу («средние» МХ) от 3,1 до 5 мм (n=31). Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование на ультразвуковом сканере экспертного класса PHILIPS Affinity 50 (Philips Ultrasound, USA) линейным высокочастотным широкополосным датчиком L15-7iо с применением режима цветового доплеровского картирования, в ходе которого оценивали характеристики внутриопухолевого кровотока. **Результаты.** Метод УЗДГ позволил определить внутриопухолевый кровоток в 77% случаев, и достоверность его идентификации была выше в группе «средних» МХ. Установлено, что около половины (47%) МХ были представлены гиперваскулярным типом васкуляризации и достоверно чаще (68%) встречались в группе «средних» МХ. Отсутствие признаков собственной васкуляризации было диагностировано у 17 из 42 больных (40%) только в группе «малых» МХ. В ходе изучения частоты идентификации количества питающих сосудов было установлено, что достоверно чаще в опухолях определялось несколько питающих сосудов (75%) и такой характер кровоснабжения был более характерен для МХ среднего размера (p<0,05). **Заключение.** В изучении кровоснабжения МХ значительная роль отводится ультразвуковому исследованию (в режиме ЦДК), который позволяет неинвазивно с высокой степенью информативности и достоверности визуализировать внутриопухолевые сосуды и определить характер кровотока, преимущественно при МХ среднего размера.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, ультразвуковое исследование в режиме цветового доплеровского картирования, офтальмоонкология, кровоснабжение меланомы хориоидеи, гемодинамика меланомы хориоидеи

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-125-135

Для цитирования: Самкович Е. В., Панова И. Е. Ультразвуковое исследование в режиме цветового доплеровского картирования в изучении кровоснабжения меланомы хориоидеи. *Медицина* 2020; 8(1): 125-135.

Актуальность

Меланома хориоидеи (МХ) является одним из самых часто встречаемых первичных злокачественных внутриглазных новообразований, поражающим сосудистую оболочку глаза в 85-90,1% случаев [1,2]. Данная опухоль имеет высокий метастатический потенциал, характеризуется агрессивным течением и плохим витальным прогнозом [1,2,3]. По данным различных авторов частота метастазирования варьирует в диапазоне 12-50%, риски метастатической болезни зависят от размеров опухоли, сроков наблюдения, клинико-морфологических характеристик МХ [3,4,5-8].

В последние годы отмечается значительное улучшение диагностики МХ, связанное с развитием и внедрением в практику офтальмологов современных высокотехнологичных методов исследования, позволяющих дифференцировать схожие патологические состояния и проводить детальное изучение структуры внутриглазных новообразований, в том числе с прижизненной оценкой внутриопухолевой васкуляризации [9].

Среди визуализирующих методов исследования ведущая роль отводится ультразвуковым методам диагностики, которые благодаря усовершенствованию и внедрению доплеровских технологий значительно повысили качество диагностики внутриглазных новообразований. Известно, что васкуляризация является чрезвычайно важным фактором для роста и метастазирования злокачественной опухоли, поэтому актуальность применения ультразвукового исследования с использованием режима цветового доплеровского картирования (УЗДГ) определяется возможностью неинвазивно, без предварительной подготовки больного, оценить не только размеры, структуру, контуры, форму опухоли, но и определить наличие внутриопухолевых сосудов с оценкой характера кровотока. Изучение данных параметров имеет существенное значение не только для диагностики, но и для разработки адекватной лечебной тактики, индивидуального мониторинга и прогнозирования течения заболевания [10-15].

Поиску факторов прогноза течения опухолевого процесса при МХ в последние годы уделяется особое внимание, это позволяет оптимизировать лечебный процесс и лежит в основе диспансеризации [1,2,16]. Доказана важность для прогнозирования течения опухолевого процесса таких показателей как возраст пациента, локализация и размеры меланомы, однако на сегодняшний день наряду с данными показателями существенное значение отводится изучению аспектов неоангиогенеза и васкуляризации МХ, что стало возможным с проведением современных неинвазивных методов инструментального обследования [4,16-19].

Цель

Изучить диагностические возможности ультразвукового исследования с применением режима цветового доплеровского картирования в оценке кровоснабжения меланомы хориоидеи малых и средних размеров.

Материал и методы

В данное исследование включено 73 пациента (73 глаза): 39 мужчин и 34 женщины, в возрасте от 21 до 84 лет, средний возраст $59,27 \pm 1,64$ лет. На момент обследования проминенция опухолей составляла от 0,6 мм до 5 мм (средняя проминенция $2,71 \pm 0,15$), диаметр основания опухоли от 4,1 мм до 16,2 мм (средний диаметр $9,12 \pm 0,132$). Все больные с учётом метрических характеристик, согласно классификации J.Shields (1983) [20], были разделены на 2 группы. I группу («малые» МХ) составили больные с проминенцией опухоли от 0,6 мм до 3,0 мм ($n = 42$), II группу («средние» МХ) – от 3,1 до 5 мм ($n = 31$). Метрические показатели МХ в исследуемой выборке представлены в таблице 1.

Таблица 1. Метрические показатели МХ малых и средних размеров

Размеры образования	«Малые» МХ, n = 42 (абс. ч. - $\pm m$)	«Средние» МХ, n = 31 (абс. ч. - $\pm m$)	Всего, n = 73 (абс. ч. - $\pm m$)
Проминенция, мм	$1,66 \pm 0,52$ (0,6 - 2,6)	$4,13 \pm 0,65$ (3 - 5)	$2,71 \pm 1,35$ (0,6 - 5)
Ширина основания, мм	$7,93 \pm 2,21$ (4,1 - 14,7)	$10,75 \pm 2,70$ (5,6 - 16,2)	$9,13 \pm 2,79$ (4,1 - 16,2)

Помимо стандартного офтальмологического обследования всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование на ультразвуковом сканере экспертного класса PHILIPS Affinity 50 (Philips Ultrasound, USA) линейным высокочастотным широкополосным датчиком L15-7io в рабочем диапазоне частот от 15 до 7 МГц. Исследование осуществляли в соответствии с принципом безопасного применения диагностического ультразвука (ALARA) в режиме ограничения интенсивности акустического сигнала, установленном для офтальмологических исследований (механический индекс $MI \leq 0,23$, тепловой индекс $TI \leq 1,0$, $I_{spta.3} < 50$ мВт/см³ согласно «Руководству пользователя» к Affinity 50) с минимальным временем экспозиции.

Ультразвуковое исследование проводили по стандартизованному методу. Пациент находился в положении лежа на спине, ультразвуковой датчик с нанесенным на его поверхность контактным гелем устанавливали на верхнее веко закрытого глаза пациента.

Исследование глазного яблока и орбиты проводилось в серошкальном сканировании (В-режим) и цветовом доплеровском режиме (ЦДК), в ходе которого оценивали следующие параметры: устанавливали отсутствие или наличие сосудистой сети в опухоли, и при её обнаружении визуально оценивали характер сосудистого рисунка, степень васкуляризации, особенности сосудистого русла опухоли.

Гемодинамику в сосудах опухоли оценивали по следующим количественным параметрам: пиковой систолической скорости кровотока (peak systolic velocity – Vps), максимальной конечной диастолической скорости кровотока (end-diastolic velocity – Ved);

усредненной по времени максимальной скорости кровотока (time-averaged maximum velocity – V_{tmax}); индексу периферического сопротивления (RI): $RI = (V_{ps} - V_{ed}) \div V_{ps}$. Скорость кровотока считалась низкой при показателях менее 10 см/с, средней – от 10 до 30 см/с, высокой – более 30 см/с. Низкорезистентный кровоток фиксировался при показателях менее 0,5, среднерезистентный – от 0,5 до 0,75 и высокорезистентный – более 0,75.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе Statistica 10. Категориальные данные были описаны с помощью частот и процентов от общего числа наблюдений в группе, для их статистического анализа был применен метод таблиц сопряженности и точный критерий Фишера. Количественные переменные в работе представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($Mean \pm SD$).

Результаты и обсуждение

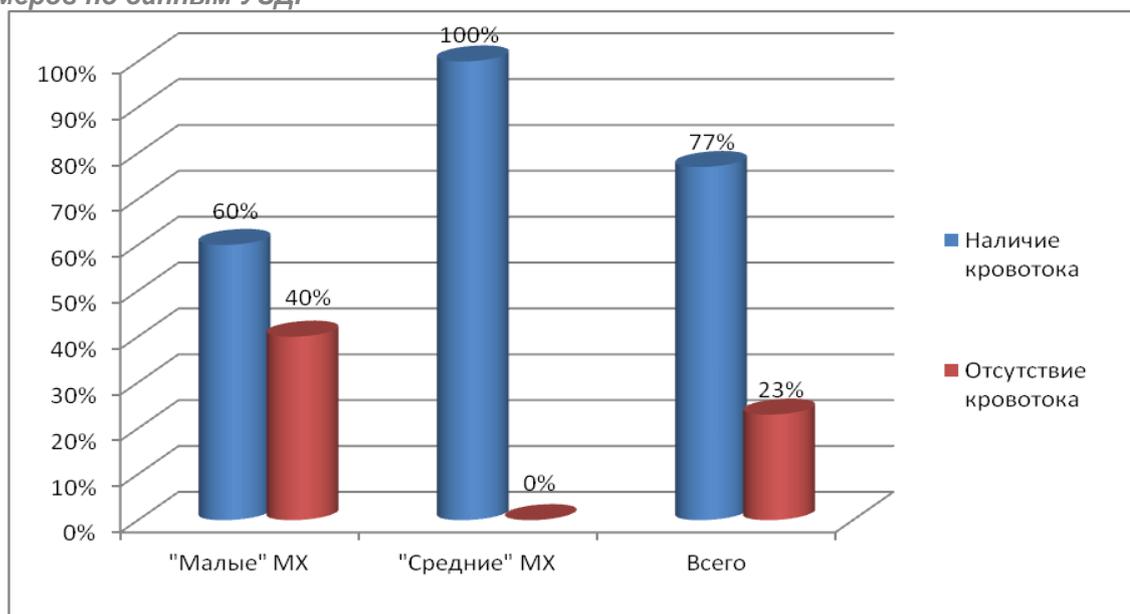
В соответствии с целью исследования на первом этапе была изучена частота идентификации кровотока в МХ малых и средних размеров при проведении УЗДГ (табл. 2). Данные, представленные в таблице 2, для наглядности отражены на рисунке 1.

Таблица 2. Частота идентификации кровотока меланомы хориоидеи малых и средних размеров при проведении УЗДГ

Показатель	«Малые» МХ, n = 42		«Средние» МХ, n = 31		P-value	Всего, n = 73	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Наличие кровотока	25	60	31	100	p < 0,02	56 *	77
Отсутствие кровотока	17	40	0	0	p < 0,02	17	23

Примечание. n-число наблюдений, * $p < 0,05$ – при сравнении группы всего

Рис. 1. Частота идентификации кровотока меланомы хориоидеи малых и средних размеров по данным УЗДГ

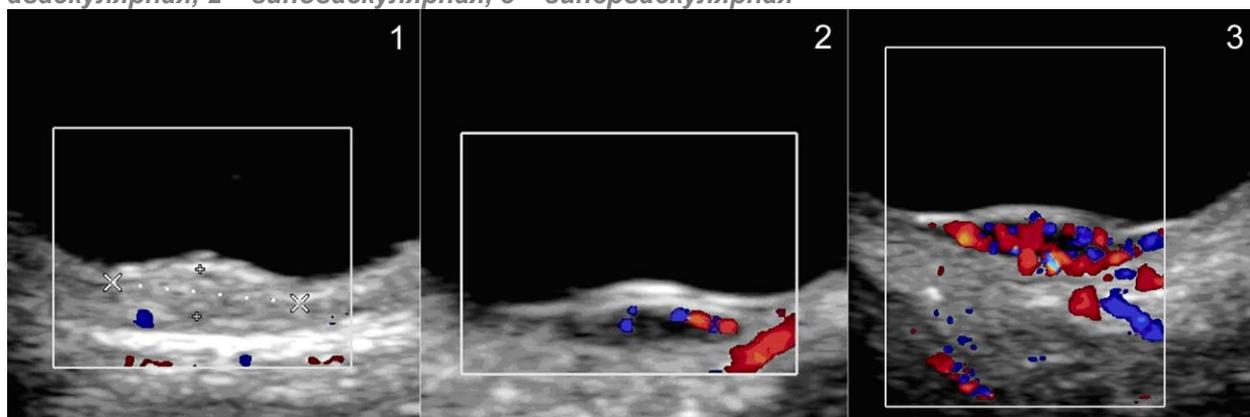


Как демонстрируют результаты, представленные в таблице 2, у 56 из 73 пациентов (77%) по данным УЗДГ определялся внутриопухолевый кровоток, при этом при «малых» МХ он был диагностирован у 25 из 42 пациентов (60%), в то время как при «средних» МХ определялся во всех исследуемых случаях. Данный факт, вероятно, определяется возможностью идентификации цветовых картограмм всвязи с увеличением количества сосудов и их плотности в опухолях больших размеров.

Отсутствие признаков собственной васкуляризации опухоли в группе «малых» МХ (17 больных) может быть обусловлено как отсутствием новообразованных сосудов в опухолях малых размеров, так и малым диаметром имеющихся собственных сосудов, а также низкими скоростными характеристиками кровотока в них, определение которых лежит за пределами разрешающей способности используемой методики.

На следующем этапе исследования по наличию и плотности распределения цветовых картограмм (ЦК) потоков крови были исследованы следующие варианты МХ: аваскулярный (1) – отсутствие ЦК в проекции МХ, гиповаскулярный (2) – единичные ЦК потоки в проекции опухоли и гиперваскулярный (3) – множественные ЦК потоки в проекции опухоли (рис. 2).

Рис. 2. Васкуляризация меланомы хориоидеи по данным УЗДГ (режим ЦДК): 1 – аваскулярная, 2 – гиповаскулярная, 3 – гиперваскулярная



Данные по характеру васкуляризации опухоли при проведении УЗДГ у пациентов с «малыми» и «средними» МХ представлены в таблице 3.

Таблица 3. Характер васкуляризации меланомы хориоидеи малых и средних размеров при проведении УЗДГ

Показатель	«Малые» МХ, n = 42		«Средние» МХ, n = 31		P-value	Всего, n = 73	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Аваскулярный	17	40	0	0	p < 0,02	17	23
Гиповаскулярный	12	29	10	32	p = 0,799	22	30
Гиперваскулярный	13	31	21	68	p = 0,002	34	47

Как демонстрируют результаты, представленные в таблице 3, при проведении УЗДГ сосудистая сеть в опухоли была диагностирована в 77% случаев, при этом около половины МХ (47%) были представлены гиперваскулярным типом васкуляризации и достоверно чаще (68%) встречались в группе «средних» МХ.

Гиповаскулярный характер кровотока определялся у 22 из 73 больных (30%) и в ходе сравнительного анализа не было получено достоверных различий встречаемости данного типа в зависимости от размеров опухоли. Отсутствие признаков собственной васкуляризации МХ было установлено в 17 из 73 (23%) случаев, при этом стоит отметить, что аваскулярные образования определялись только в группе «малых» МХ, а именно у 17 из 42 больных (40%). Данный факт, вероятно, определяется разрешающей способностью метода УЗДГ в идентификации новообразованных сосудов и их сети в опухолях малых размеров.

Современная методика проведения УЗДГ позволяет также определять спектральные характеристики кровотока в опухолевых сосудах (скорость и резистентность), которые являются важными критериями, отражающим соответствие процессов роста опухоли и развития её сосудистой сети. Результаты изучения спектральных характеристик кровотока в МХ малых и средних размеров представлены в таблице 4 и в таблице 5.

Таблица 4. Скоростные характеристики кровотока в опухоли у пациентов с «малыми» и «средними» МХ

Скорость кровотока	Малые МХ, n = 25		Средние МХ, n = 31		P-value	Всего, n = 56	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Высокоскоростной	3	12	2	6	p = 0,646	5 ***	9
Среднескоростной	17	68	23	74	p = 0,767	40 *	71
Низкоскоростной	5	20	6	19	p = 1,000	11 **	20

Примечание: n-число наблюдений, *p<0,05 – при сравнении высокоскоростного и среднескоростного кровотока в группе всего, **p<0,05 при сравнении среднескоростного и низкоскоростного кровотока в группе всего, ***p>0,05 при сравнении высокоскоростного и низкоскоростного кровотока в группе всего

Таблица 5. Характеристика резистентности кровотока в опухоли у пациентов с «малыми» и «средними» МХ

Резистентность кровотока	Малые МХ, n = 25		Средние МХ, n = 31		P-value	Всего, n = 56	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Высокорезистентный	9	36	11	35	p = 1,000	20 *	36
Среднерезистентный	15	60	16	51	p = 0,595	31 **	55
Низкорезистентный	1	4	4	13	p = 0,366	5***	9

Примечание. n-число наблюдений, *p<0,05 – при сравнении высокоскоростного и среднескоростного кровотока в группе всего, **p<0,05 при сравнении среднескоростного и низкоскоростного кровотока в группе всего, ***p<0,05 при сравнении высокоскоростного и низкоскоростного кровотока в группе всего

Как показали полученные результаты (таблица 4, таблица 5), при МХ малых и средних размеров наиболее часто был диагностирован среднескоростной (71%) и среднерезистентный кровоток (55%), при этом не было получено достоверных различий в частоте встречаемости данных типов кровотока в группах «малых» и «средних» МХ.

Метод УЗДГ позволяет идентифицировать количество питающих сосудов в опухоли, что в свою очередь даёт возможность косвенно судить об ангиоархитектонике МХ. Кровоснабжение МХ может осуществляться как за счет одного питающего сосуда, так и за счет нескольких сосудов (рис. 3). Данные по частоте идентификации количества питающих сосудов у пациентов с «малыми» и «средними» МХ представлены в таблице 6.

Рис. 3. Характер васкуляризации МХ: 1 – один питающий сосуд; 2 – несколько питающих сосудов

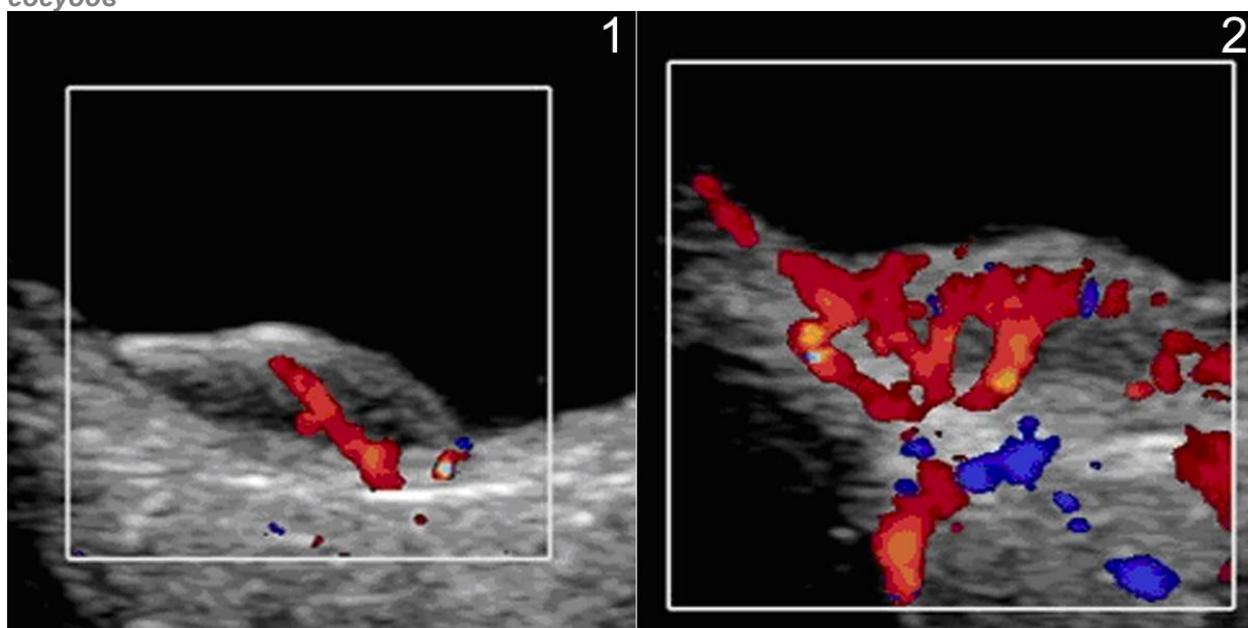


Таблица 6. Частота идентификации количества питающих сосудов при МХ малых и средних размеров

Характер васкуляризации	Малые МХ, n = 25		Средние МХ, n = 31		P-value	Всего, n = 56	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Один сосуд	10	40	4	13	p = 0,029	14	25
Несколько сосудов	15	60	27	87	p = 0,029	42 *	75

Примечание. n-число наблюдений, *p<0,05 – при сравнении группы всего

Изучение частоты идентификации количества питающих сосудов у больных с «малыми» и «средними» МХ показало, что достоверно чаще (75%) определялось несколько питающих опухоль сосудов (p<0,05). Обращает внимание, что при МХ «средних» размеров достоверно чаще, а именно у 27 из 31 больных (87%) определялся данный характер кровотока, что вероятно объясняется большими размерами опухолей и соответственно

более развитой внутренней сосудистой сетью, что потенцирует быстрый рост новообразования, связанный с местным улучшением трофики.

Кровоснабжение опухоли за счёт одного питающего сосуда достоверно чаще, а именно у 10 из 25 больных (40%) встречалось в группе «малых» МХ, что также объясняется размерами опухолей в представленной группе, в которых зачастую процесс неоангиогенеза только начинает своё развитие.

Выводы

1. Таким образом, на основании проведенного исследования установлено, что метод УЗДГ позволил определить внутриопухолевый кровоток в 77% случаев, и достоверность его идентификации была выше в группе «средних» МХ.
2. Установлено, что около половины МХ были представлены гиперваскулярным типом васкуляризации (47%) и чаще встречались в группе «средних» МХ (68%) ($p < 0,05$). Отсутствие признаков собственной васкуляризации было диагностировано у 17 из 42 больных (40%) только в группе «малых» МХ.
3. В ходе изучения частоты идентификации количества питающих сосудов было установлено, что достоверно чаще в опухолях определялось несколько питающих сосудов (75%) и такой характер кровоснабжения был более характерен для МХ среднего размера ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что метод УЗДГ позволяет неинвазивно оценить характер кровоснабжения МХ малых и средних размеров, что косвенно может отражать эволюцию развития сосудистой сети в опухоли и имеет существенное значение не только для диагностики, но и для прогнозирования течения заболевания. Полученные данные требуют продолжения исследований, в частности в области изучения кровоснабжения МХ больших размеров.

Список литературы

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2002.
2. Важенин А.В., Панова И.Е. Избранные вопросы онкоофтальмологии. М.: РАМН, 2006.

3. Панова И.Е., Власова О.С., Гюнтнер Е.И., Самкович Е.В., Шаманова А.Ю. Клинико-инструментальные критерии риска метастазирования меланомы хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал*. 2019; 12 (3): 30-6. doi:10.21516/2072-0076-2019-12-3-30-36
4. Shields C.L., Kaliki S., Furuta M., Mashayekhi A., Shields J.A. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina*. 2012; 32(7):1363-72. doi:10.1097/IAE.0b013e31824d09a8
5. Саакян С.В., Ширина Т.В. Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой. *Опухоли головы и шеи*. 2012; 2: 53-6.
6. Beran T.M., McCannel T.A., Stanton A.L., Straatsma B.R., Burgess B.L. Reactions to and desire for prognostic testing in choroidal melanoma patients. *J. Genetic counseling*. 2009; 18(3): 265-74.
7. Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Зарубей Г.Д. Метастатическое поражение печени у больных с увеальной меланомой. *Вестник офтальмологии*. 1998; 1(21): 21-3.
8. Damato B.E., Heimann H., Kalirai H., Coupland S.E. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival. *JAMA ophthalmology*. 2014; 132(5): 605-13. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.77
9. Бровкина А. Ф., Панова И. Е., Саакян С. В. Офтальмоонкология: новое за последние два десятилетия. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130 (6): 13-19.
10. Амирян А. Г., Бровкина А. Ф., Лелюк В. Г. Ангиоархитектоника увеальных меланом. *Офтальмология*. 2005; 2(1): 37-40.
11. Каткова Е.А. Диагностический ультразвук. Офтальмология: практическое руководство. М.: ООО "Фирма СТРОМ", 2002. 122 с.
12. Самкович Е.В., Мелихова М.В., Панова И.Е. Возможности идентификации сосудистой сети пигментированных новообразований хориоидеи. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; 4 (29):223-227.
13. Proniewska-Skrettek E. An application of color Doppler ultrasonography in evaluate of brachytherapy in patients with uveal melanoma. *Klin. Oczna*. 2007; 109 (4-6):187-190. doi:10.1080/02713683.2017.1341534
14. Нероев В.В., Киселёва Т.Н. Ультразвуковые исследования в офтальмологии: Руководство для врачей. 1-е изд. М.: ИКАР, 2019. 324 с.
15. Рыкун В. С., Каткова Е. А. Особенности сосудистой сети меланомы хориоидеи по результатам триплексного ультразвукового исследования. *Вестник офтальмологии*. 2001; 2:17-18.
16. Зиангирова Г.Г., Лихванцева В.Г. Опухоли сосудистого тракта глаза М.: Последнее слово, 2003. 455 с.
17. Singh, A. The role of genetics in the management of uveal melanoma. XXIXth international congress of ophthalmology. Abstracts book. Sydney, 2002. Vol. 30, Suppl. P. 95.
18. Карамышева А. Ф. Ангиогенез опухоли: механизмы, новые подходы к терапии. Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: 2000. С. 298-309
19. Лихтенштейн А. В., Шапот В. С. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы. *Патологическая физиология* 1998; 3: 25-44.
20. Shields J.A. Diagnosis and management of intraocular tumors. *St.Louis. CV Mosby*. 1983: 279-321.

Doppler ultrasound imaging in the study of blood supply to choroidal melanoma

Samkovich E. V.¹

– MD, Ophthalmologist, Junior Researcher, ORCID 0000-0002-5573-5712

Panova I. E.¹

– Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Research

1 – S. Fyodorov "Eye Microsurgery" Federal State Institution, St. Petersburg Branch, Saint-Petersburg, Russia.

Corresponding Author: Samkovich Elena; **e-mail:** e.samkovich@mail.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Nowadays, there is no doubt that the study of the features of the blood supply to the choroidal melanoma (CM) using doppler ultrasound imaging examinations is not only of diagnostic significance, but also determines the choice of therapeutic tactics and allows predicting the course of the tumor process. **Purpose.** To study the diagnostic capabilities of doppler ultrasound imaging examinations in assessing the blood supply to small and medium sized choroidal melanomas. **Material and methods.** 73 patients (73 eyes): 39 men and 34 women, average age 59.27 + 1.64 years. The mean tumor thickness was 2.71 ± 0.15, the average base diameter was 9.12 ± 0.132. All patients based on metric characteristics of tumors were split into 2 groups. Group I ("small" CM) consisted of patients with tumor prominence from 0.6 mm to 3.0 mm (n = 42), Group II ("medium" CM) from 3.1 to 5 mm (n = 31). All patients underwent ultrasound examination with an expert-grade ultrasound scanner PHILIPS Affinity 50 (Philips Ultrasound, USA) using a linear high-frequency broadband sensor L15-7io using the color Doppler mapping mode, during which the characteristics of intratumor blood flow were evaluated. **Results.** The method of ultrasound scan allowed to determine the intratumoral blood flow in 77% of cases, and the reliability of its identification was higher in the group of "medium" CM. It was found that about half (47%) of CM were represented by the hypervascular type of vascularization and significantly more often (68%) were found in the group of "medium" CM. The absence of signs of intrinsic vascularization was diagnosed in 17 of 42 patients (40%) only in the group of "small" CM. In the course of studying the frequency of identification of the number of feeding vessels, it was found that several feeding vessels (75%) were significantly more often detected in tumors and this type of blood supply was more characteristic for medium-sized of choroidal melanoma (p <0.05). **Conclusion.** In the study of the blood supply to choroidal melanoma, a significant role is given to doppler ultrasound imaging examinations, which allows non-invasive imaging with high degree of information and reliability to visualize intratumoral vessels and determine the nature of blood flow, mainly with medium-sized choroidal melanomas.

Keywords. Choroidal melanoma, doppler ultrasound imaging examinations, ophthalmic oncology, hemodynamic of choroid melanoma, choroidal tumor`s

References

1. Brovkina A.F. Oftal'moonkologija. Rukovodstvo dlja vrachej [Ophthalmooncology. Guidelines for physicians]. Moscow: Meditsina, 2002. (in Russ.).
2. Vazhenin A.V., Panova I.E. Izbrannye voprosy onkooftal'mologii [Selected issues of oncoophthalmology]. Moscow: RAMN, 2006 (in Russ.).
3. Panova I.E., Vlasova O.S., Gjuntner E.I., Samkovich E.V., Shamanova A.Ju. Kliniko-instrumental'nye kriterii riska metastazirovanija melanomy horioidei [Clinical and instrumental risk criteria for metastasis of choroid melanoma]. *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal [Russian Ophthalmological Journal]* 2019; 12 (3): 30-6. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-30-36

4. Shields C.L., Kaliki S., Furuta M., Mashayekhi A., Shields J.A. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina*. 2012; 32(7):1363-72. doi: 10.1097/IAE.0b013e31824d09a8
5. Saakyan S. V., Shirina T. V. Analiz metastazirovanija i vyzhivaemosti bol'nyh uveal'noj melanomoj [Analysis of metastasis and survival of patients with uveal melanoma]. *Opukholi golovy i shei [Tumors of the head and neck]* 2012; 2: 53-6. (in Russ.).
6. Beran T.M., McCannel T.A., Stanton A.L., Straatsma B.R., Burgess B.L. Reactions to and desire for prognostic testing in choroidal melanoma patients. *J. Genetic counseling*. 2009; 18(3): 265-74.
7. Brovkina A.F., Val'skiy V.V., Zarubey G.D. Metastaticheskoe porazhenie pecheni u bol'nyh s uveal'noj melanomoj [Metastatic liver damage in patients with uveal melanoma]. *Vestnik oftal'mologii [Bulletin of Ophthalmology]* 1998; 1(21):21-3. (in Russ.).
8. Damato B.E., Heimann H., Kalirai H., Coupland S.E. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival. *JAMA ophthalmology*. 2014; 132(5): 605-13. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.77
9. Brovkina A. F., Panova I. E., Saakjan S. V. Oftal'moonkologija: novoe za poslednie dva desjatiletija [Ophthalmic oncology: new in the last two decades]. *Vestnik oftal'mologii [Bulletin of Ophthalmology]* 2014; 130 (6):13-19. (in Russ.).
10. Amiryana A.G., Brovkina A.F., Lelyuk V.G. Angioarhitektonika uveal'nyh melanom [Angioarchitectonics of uveal melanomas]. *Oftal'mologija [Ophthalmology]*. 2005; 2 (1): 37-40. (In Russ.).
11. Katkova E.A. Diagnosticheskij ul'trazvuk. Oftal'mologija: prakticheskoe rukovodstvo. [Diagnostic ultrasound. Ophthalmology: a practical guide]. Moscow, LLC "Firm STROM", 2002. (In Russ.).
12. Samkovich E.V., Melikhova M.V., Panova I.E. Vozmozhnosti identifikacii sosudistoj seti pigmentirovannyh novoobrazovaniy horioidei [Possibilities of identification of the vasculature of pigmented neoplasms of the choroid]. *Sovremennye tehnologii v oftal'mologii [Modern technologies in ophthalmology]*. 2019; 4 (29): 223-227. doi: 10.25276/2312-4911-2019-4-223-227 (In Russ.)
13. Proniewska-Skrettek E. An application of color Doppler ultrasonography in evaluate of brachytherapy in patients with uveal melanoma. *Klin. Oczna*.2007;109(4-6):187-190. doi:10.1080/02713683.2017.1341534
14. Neroev V.V., Kiseleva T.N. Ul'trazvukovye issledovanija v oftal'mologii: Rukovodstvo dlja vrachej.1-e izd [Ultrasound Research in Ophthalmology: A Guide for Physicians. 1st ed]. Moscow: Publishing house IKAR. 2019.
15. Rykun V. S., Katkova E. A. Osobennosti sosudistoj seti melanomy horioidei po rezul'tatam tripleksnogo ul'trazvukovogo issledovanija [Features of the vascular network of choroidal melanoma according to the results of triplex ultrasound]. *Vestnik oftal'mologii [Bulletin of Ophthalmology]* 2001; 2: 17-18. (In Russ.)
16. Ziangirova G. G., Likhvantseva V. G. Opukholi sosudistogo trakta glaza [Tumors of the vascular tract of the eye]. Moscow: Poslednee slovo. 2003. (In Russ.).
17. Singh, A. The role of genetics in the management of uveal melanoma. XXIXth international congress of ophthalmology. Abstracts book. Sydney, 2002. Vol. 30, Suppl. P. 95.
18. Karamysheva A. F. Angiogenez opuholi: mehanizmy, novye podhody k terapii. Kancerogenez. [Tumor angiogenesis: mechanisms, new approaches to therapy. Carcinogenesis]. Edited by D.G. Zaridze. Moscow: 2000; P. 298-309 (In Russ.).
19. Lichtenstein A.V., Shapot V.S. Opuholevyj rost: tkani, kletki, molekuly [Tumor growth: tissues, cells, molecules]. *Patologicheskaja fiziologija [Pathological physiology]*. 1998; 3: 25-44. (In Russ.).
20. Shields J.A. Diagnosis and management of intraocular tumors. *St.Louis. CV Mosby*. 1983: 279-321.