

*На правах рукописи*

**ЛЫСЕНКО ГАЛИНА ВИКТОРОВНА**

**РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОКАЗАНИЯ  
СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ  
БОЛЬНЫМ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ  
В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН  
(взрослое население)**

**14.01.25 – Пульмонология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Самара-2015**

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Визель Александр Андреевич**

**Официальные оппоненты:**

**Мавзютова Гузель Анваровна**, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, профессор кафедры

**Штейнер Михаил Львович**, доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 4», эндоскопическое отделение, врач-эндоскопист

**Ведущая организация:** государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится 13 мая 2015 г. в 10.00 на заседании диссертационного совета Д 208.085.03 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, просп. К. Маркса, 165б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171; <http://www.samsmu.ru/science/referats/2015/Lysenko>).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**С.А. Бабанов**

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Внебольничная пневмония является распространённой острой инфекцией нижних дыхательных путей. В 2006 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 591 493 случая внебольничной пневмонии, при этом наибольшая заболеваемость отмечена в Сибирском и Северо-Западном федеральных округах и наименьшая — в Центральном федеральном округе (Чучалин А.Г. и др., 2010). Заболеваемость пневмонией в Российской Федерации в 2011 г. составляла 365,4 на 100 000 взрослого населения, в 2012 г. — 374,1 на 100 000 взрослого населения (Статистика Минздрава РФ, 2013). В Европе за последние годы среднегодовая заболеваемость внебольничной пневмонией среди взрослых составляла 1,07—1,2 на 1 000 жителей в год и 1,54—1,7 на 1 000 в популяции, а в старших возрастных группах — 14 на 1 000 человеко-лет. Риск развития внебольничной пневмонии в 2—4 раза увеличивали такие состояния, как хронические лёгочные и сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярная патология, болезнь Паркинсона, эпилепсия, деменция, дисфагия, ВИЧ-инфекция, хронические болезни печени и почек (Torres A. et al., 2013).

Внебольничная пневмония является экономическим бременем для системы здравоохранения. Затраты на оплату листков временной нетрудоспособности в связи с пневмонией в 2010 г. в Самарской области составили 32,9 млн руб., в Приволжском федеральном округе — 303,9 млн руб., в Российской Федерации — 1,5 млрд руб. (Сивакова О.Д., 2013). В России и за рубежом постоянно ведётся работа над созданием клинических рекомендаций и по оптимизации применения антибиотиков (Синопальников А.И., 2011). Анализ ситуации в Европе и странах Северной Америки показывает, что разработка и внедрение медицинскими учреждениями руководств по лечению и профилактике пневмонии в популяции приводят к снижению заболеваемости и смертности от внебольничной пневмонии (Reddick B., Howe K., 2013).

Согласно последнему глобальному анализу Всемирной организации здравоохранения, проведённому в 2011 г., инфекции нижних дыхательных путей вышли на третье место по причинам смерти на планете (WHO report, 2011). Смертность от пневмонии в мире снижалась до середины XX в. и не претерпела существенных изменений, несмотря на внедрение новых методов лечения (Armstrong G.L. et al., 1999). Смертность от пневмонии в Рес-

публике Татарстан сопоставима с показателями смертности в Российской Федерации, однако летальность от пневмонии в стационарах республики имеет тенденцию к росту, составляя 2,0% в 2012 г. и 2,4% — в 2013 г.

В связи с этим представилось актуальным провести анализ оказания стационарной помощи больным пневмонией в Татарстане за период с 1999 до 2011 г. и оценить факторы риска тяжёлого течения и летальных исходов.

**Цель исследования:** определение факторов повышения качества медицинской помощи больным внебольничной пневмонией на основе систематизации и анализа оказания стационарной медицинской помощи пациентам с различными исходами заболевания в Республике Татарстан за 10-летний период.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ особенностей ведения больных внебольничной пневмонией на госпитальном этапе в Республике Татарстан в период с 1999 по 2011 г. с учетом данных сравнительного анализа исходов заболевания.

2. Выявить наиболее значимые факторы, влияющие на исход внебольничной пневмонии в Республике Татарстан, на основании сравнительного анализа.

3. Оценить качество лекарственной терапии больных внебольничной пневмонией в 2009—2011 гг., в том числе структуру этиотропного лечения и его влияние на течение и исходы заболевания.

4. Сопоставить качество оказания медицинской помощи, клинические и лабораторные особенности внебольничной пневмонии в Республике Татарстан у больных с различными исходами в 2009—2011 гг.

5. Оценить динамику показателей, характеризующих оказание медицинской помощи больным внебольничной пневмонией в промышленном центре Республики Татарстан в период с 2005 по 2011 г., для оценки локальных факторов, влияющих на исходы заболевания.

6. Разработать локальные клинические рекомендации ведения пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационаров Республики Татарстан.

**Научная новизна**

Проведен сравнительный анализ эффективности оказания медицинской помощи больным внебольничной пневмонией с различными клиническими исходами в условиях стационаров Республики Татарстан с интервалом 5 и 10 лет. При этом установлено улучшение качества

диагностики и лечения больных внебольничной пневмонией в Республике Татарстан на основе соответствия федеральным рекомендациям.

Установлено достоверное изменение частоты применения антибактериальных и неантибактериальных препаратов в лечении больных внебольничной пневмонией с различными клиническими исходами в условиях стационаров Республики Татарстан в период с 1999 до 2011 г. Цефалоспорины III генерации в 2011 г. заняли лидирующую позицию (с 3 до 87%), вытеснив пенициллины (с 61,9 до 2,1%). Снизилось необоснованное применение эуфиллина (с 35,5 до 16,8%).

Определены факторы риска неблагоприятного исхода при лечении в стационаре больных внебольничной пневмонией в различных возрастных группах и при анализе по принципу «копия — пара», характерные для Республики Татарстан, а именно наличие ВИЧ-инфекции, гепатита, туберкулёза в анамнезе, отсутствие лучевого обследования до госпитализации, крайне тяжёлое состояние при поступлении в стационар, назначение системных глюкокортикостероидов без строгих показаний, лейкопения, лимфопения и снижение показателя отношения нейтрофилы/лимфоциты.

#### **Практическая значимость**

Определены факторы, способствующие благоприятному исходу у больных внебольничной пневмонией в стационарах Республики Татарстан, а именно рентгенологическое обследование на амбулаторном этапе, госпитализация в пульмонологическое отделение, участие заведующего отделением и специалиста-пульмонолога в ведении больного.

Установлены группы этиотропных и патогенетических препаратов, улучшающих результаты лечения пациентов с внебольничной пневмонией в стационарах изученного региона.

Разработаны региональные клинические рекомендации ведения пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационаров Республики Татарстан.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Поэтапное внедрение федеральных стандартов и клинических рекомендаций в Республике Татарстан в период с 1999 по 2011 г. привело к улучшению качества ведения больных внебольничной пневмонией на стационарном этапе оказания помощи.

2. Эффективность антибактериальной терапии внебольничной пневмонии, соответствующей национальным рекомендациям, имеет региональные особенности в Республике Татарстан, что определяет необходи-

мость коррекции в назначении препаратов в соответствии с их влиянием на исход лечения.

3. Факторами риска летального исхода при внебольничной пневмонии являются наличие в анамнезе ВИЧ-инфекции, инфекционных и токсических гепатитов, туберкулёза, тяжесть состояния при поступлении, наличие распада лёгочной ткани, дыхательная недостаточность II—III степени, увеличение показателя отношения нейтрофилы/лейкоциты периферической крови и применение системных глюкокортикостероидов.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в педагогический процесс на кафедрах фтизиопульмонологии, внутренних болезней № 2 и общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, на кафедре терапии и семейной медицины ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России. В практическом здравоохранении результаты внедрены в работу пульмонологического отделения Республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан, терапевтического отделения госпиталя МЧС МВД по Республике Татарстан, диспансерного отделения Республиканского клинического противотуберкулёзного диспансера Минздрава Татарстана.

Подготовлены и направлены в медицинские учреждения Республики Татарстан клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии.

### **Апробация работы**

Материалы работы были представлены на Межрегиональной научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (Казань, 2011), Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулёзом» (Санкт-Петербург, 2011), городской научно-практической конференции для терапевтов, врачей общей практики, пульмонологов, аллергологов «Антибактериальная терапия респираторных инфекций» (Пермь, 2012), ежегодных Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 2009; Уфа, 2011; Москва, 2012; Казань 2013), Конгрессе Европейского респираторного общества (Амстердам, 2011).

## **Публикации**

По теме работы опубликовано 20 печатных работ, из них 9 — в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертационное исследование изложено на 175 страницах машинописного текста, иллюстрировано 46 таблицами и 11 рисунками. Работа содержит введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, их обсуждение), выводы, практические рекомендации. Список литературы содержит 178 наименований, среди них 54 отечественных и 124 зарубежных источника.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведён ретроспективный анализ ведения больных внебольничной пневмонией в учреждениях здравоохранения Республики Татарстан в период с 1999 по 2011 г. ( по данным медицинской документации).

Подбор клинических случаев проводился в соответствии со следующими критериями: а) клинический диагноз — внебольничная пневмония; б) причина госпитализации — внебольничная пневмония; в) пребывание в лечебно-профилактических учреждениях Республики Татарстан; г) возраст 18 лет и старше.

Критериями исключения были следующие: а) причина госпитализации — любое другое заболевание, а не внебольничная пневмония; б) возраст менее 18 лет.

Была сформирована база данных, включающая 1 695 случаев внебольничной пневмонии. Возраст больных — от 18 до 92 лет [(50,19±0,45) года]; 53,3% — мужчины и 46,7% — женщины. Во всех случаях лечение проводилось в стационарах Республики Татарстан начиная с IV квартала 2009 г. до I квартала 2011 г. Длительность пребывания пациентов в стационаре составляла от 1 до 51 дня [в среднем (13,7±0,12) дня]. 12,1% из них после поступления находились в палатах интенсивной терапии, 39,8% больных проходили лечение в терапевтических отделениях, 34,3% — в пульмонологическом отделении инфекционной больницы и 25,9% — в пульмонологических отделениях многопрофильных больниц.

82,8% больных внебольничной пневмонией были выписаны с улучшением, 10,4% — с выздоровлением, в 4,6% случаев констатирован летальный исход, в 2,2% случаев пациенты были переведены в другие лечебные учреждения.

При дальнейшем анализе и сравнении использованы данные 1 560 больных внебольничной пневмонией, соответствовавших критериям включения в исследование. Среди них было 1 487 пациентов с благополучным исходом внебольничной пневмонии и 73 — с летальным исходом.

Из дальнейшей обработки исключены данные пациентов, переведённых в другие лечебные учреждения для уточнения диагноза и лечения (в онкологические, противотуберкулёзные, инфекционные учреждения), а также лиц моложе 18 лет.

В сравнительный анализ была включена база данных, подготовленная в 2000 г. А.А. Визелем, Р.Ф. Хамитовым и В.С. Сергеевым во взаимодействии с Республиканским медицинским информационно-аналитическим центром МЗ РТ. Это позволило сопоставить данные, взятые из 197 медицинских карт стационарных больных (*далее* — карт), прошедших лечение в 6 ЛПУ Республики Татарстан по поводу внебольничной пневмонии в 1999 г., и из 174 карт — за 2000 г.

Кроме того, использовалась база данных, подготовленная А.А. Визелем, Д.И. Шамсутдиновой и автором данной диссертационной работы в 2005 г., которая позволила сопоставить 1 037 медицинских карт стационарных больных, проходивших лечение в 2005 г. с клиническим диагнозом внебольничной пневмонии.

Таким образом, за период с 1999 по 2011 г. в работе было проанализировано 2 968 случаев ведения больных внебольничной пневмонией в стационарах Республики Татарстан.

Для проведения анализа медицинских карт стационарных больных разработана аналитическая карта, которая была формализована и заполнялась в виде электронной таблицы программы Excel 2010 пакета Microsoft Office. Все аналитические карты за 2009—2011 гг. проанализированы, формализованы и введены в электронные таблицы лично диссертантом на основании работы с первичной клинической документацией — медицинскими картами стационарных больных. После завершения ввода данных для дальнейшей обработки была использована программа SPSS-14 (версия *try&buy*).

При сравнении средних значений параметрических величин в разных группах проводили расчёт критерия Стьюдента для несвязанных вариантов с определением средних значений, ошибки средней для значимости 95% и более ( $p < 0,05$  и менее). При сравнении частот явлений проводили также расчёт критерия Стьюдента для сравнения частот в двух выборках.

При оценке непараметрических величин рассчитывали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для таблиц 2×2 (именуемый также критерием согласия Пирсона). Минимально значимой величиной принималось значение критерия  $\chi^2$ , равное 3,84 (при степени свободы d.f. = 1;  $p < 0,05$ ).

Для оценки вероятности событий рассчитывали коэффициент несогласия OR (odds ratio), именуемый также отношением шансов, или мерой несогласия, для доверительного интервала (ДИ) 95%. Кроме того, был использован показатель RR (risk-ratio или related risk) (или отношение рисков), представляющий собой соотношение частот событий в двух выборках в таблице 2×2.

По результатам статистической обработки построение графиков и диаграмм проводилось с помощью программ SPSS-14 (версия try&buy) и Excel 2010 пакета Microsoft Office 2010.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Обзор отечественных и зарубежных исследований последних лет свидетельствует о том, что, несмотря на успехи в диагностике и лечении, внебольничная пневмония остаётся одной из самых распространённых острых инфекций дыхательных путей, заболеваемость которой не снижается (Чучалин А.Г. и др., 2010; Jenkins T.C. et al., 2012).

Результаты анализа по основным параметрам, характеризующим оказание помощи больным внебольничной пневмонией в стационаре, проведенного нами на территории Республики Татарстан, показали, что стационарная помощь этим пациентам в 2009—2011 гг. оказывалась в различных подразделениях ЛПУ: 615 (39,4%) больных находились в терапевтических отделениях многопрофильных ЛПУ, 408 (26,2%) — пульмонологических отделениях многопрофильных ЛПУ и 537 (34,4%) — в пульмонологическом отделении инфекционной больницы (г. Набережные Челны).

Из общего числа больных, оказание медицинской помощи которым было проанализировано в данном исследовании, 1 487 человек выздоровели, а 73 клинических случая закончились летальным исходом. Среди умерших больных достоверно чаще состояние при госпитализации оценивалось как крайне тяжёлое, и они чаще исходно попадали в отделения реанимации и интенсивной терапии. В то же время им в 3 раза реже делали рентгенограмму и общий анализ крови на амбулаторном этапе, в 15 раз

реже исследовали мокроту на микобактерии туберкулеза. Госпитализация в пульмонологическое отделение увеличивала шансы на выздоровление пациента в 2,85 раза, а участие в лечении пульмонолога (во всех отделениях) — в 2,88 раза. Средний срок пребывания в стационаре среди больных с летальным исходом составлял  $(5,60 \pm 0,69)$  дня, что сопоставимо с данными других авторов. Так, в сравнительной работе, проведённой в Москве (Черняев А.Л. и др., 2009), выявлено, что летальный исход наступал в среднем через 6,7 дня стационарного лечения.

Наиболее значимое влияние на исход внебольничной пневмонии оказывали три фактора: ВИЧ-инфекция ( $\chi^2 = 96,39$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ; отношение шансов снижено до 0,038); инфекционные и токсические гепатиты ( $\chi^2 = 80,59$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ; отношение шансов — 0,105); туберкулёз в анамнезе ( $\chi^2 = 11,09$ ; d.f. = 1;  $p < 0,05$ ; отношение шансов — 0,098). Исходная тяжесть течения внебольничной пневмонии и алкоголизация, приводившая к поражению печени, также были отмечены как предикторы летального исхода в исследовании, проведённом ранее в Татарстане (Хамитов Р.Ф., 2014).

После исключения таких факторов риска, как ВИЧ-инфекция, гепатиты и туберкулёз в анамнезе, отношение шансов у лечившихся в пульмонологическом отделении стало 2,85 (ДИ — 95% 1,85—4,40), а при участии пульмонолога (в терапевтических и инфекционных отделениях) — 2,88 (ДИ — 95% 1,86—4,44), среди пациентов моложе 40 лет — соответственно 2,84 и 2,86, среди лиц старше 65 лет — соответственно 2,02 и 2,04. Положительная роль пульмонолога была столь же значима по аналитическим данным в выборке «копия — пара». Участие в ведении пациентов заместителей главного врача по лечебной работе, специалистов другого профиля и проведение консилиумов не имели достоверного влияния на исход внебольничной пневмонии, за исключением больных пожилого возраста (*таблица*). Полученные результаты согласуются с мнением ведущих пульмонологов нашей страны, которые отмечали, что укомплектованность штатов медучреждения и наличие специалистов пульмонолога и аллерголога значительно повышают качество медицинской помощи, а наличие такого специалиста на уровне первичного звена здравоохранения позволяет снизить потребность населения в стационарной помощи (Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., 2013).

**Факторы организационного подхода к больным внебольничной пневмонией с различным исходом заболевания ( $n_1 = 1487$ ;  $n_2 = 73$ )**

Фактор	$\chi^2$	d.f.	$p$	Отношение шансов «выздоровление/смерть»
Пребывание в ПИТ/реанимации	336,96	1	<0,001	0,107 (ДИ 95% 0,087—0,131)
Пребывание в пульмонологических отделениях	47,93	1	<0,001	2,85 (ДИ 95% 1,85—4,40)
Пребывание в терапевтических отделениях	47,93	1	<0,001	0,48 (ДИ 95% 0,42—0,55)
Участие заведующего отделением	429,427	1	<0,001	1,56 (ДИ 95% 1,30—1,84)
Участие заместителя гл. врача по лечебной работе	10,66	1	<0,01	0,196 (ДИ 95% 0,067—0,573)
Участие пульмонолога	49,43	1	<0,001	2,88 (ДИ 95% 1,86—4,44)
Участие других консультантов	0,409	1	>0,1	1,13 (ДИ 95% 0,77—1,65)
Проведение консилиумов	9,00	1	<0,01	0,123 (ДИ 95% 0,024—0,622)

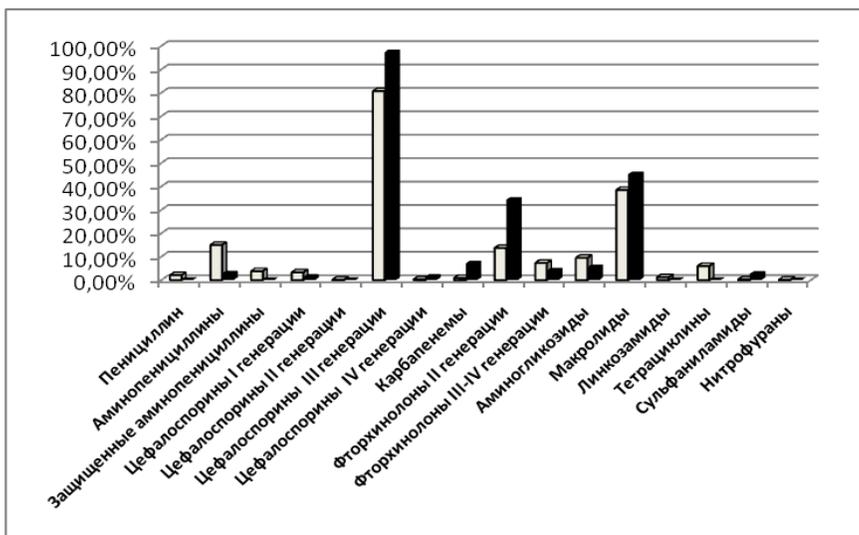
После исключения трёх выявленных факторов риска (ВИЧ-инфекция, гепатиты, туберкулёз в анамнезе) в оставшейся выборке из 1 446 больных шансы выживания снижались при наличии распада лёгочной ткани в 10 раз. Кроме того, анализ карт показал, что все больные, впоследствии умершие, поступали в стационар только в тяжёлом и крайне тяжёлом состоянии. Среди лиц в возрасте до 40 лет отрицательное влияние на прогноз оказывала операция на лёгких в анамнезе (отношение шансов 0,07). У больных с летальным исходом в 27,4% случаев количество лейкоцитов периферической крови было ниже  $4,5 \times 10^9/\text{л}$  (против 12,3% у выздоровевших;  $p < 0,05$ ), достоверно ниже была доля лимфоцитов в лейкоцитарной формуле, а их значения менее 20% встретились в 78,7% случаев (против 38,8%;  $p < 0,01$ ). Показатель отношения нейтрофилы/лимфоциты был в 1,5 раза выше при неблагоприятном исходе внебольничной пневмонии. Значимость лимфопении сохранилась после исключения факторов риска и в подгруппе молодых пациентов, тогда как среди пожилых эти различия утрачивали достоверность. Ранее в научных

исследованиях было отмечено, что показатель отношения нейтрофилы/лимфоциты был предиктором бактериемии в неотложных медицинских ситуациях, он повышался у всех больных с нежелательным медицинским исходом, вместе со значениями шкалы тяжести внебольничной пневмонии CURB-65 (de Jager C.P. et al., 2012).

Антибактериальная терапия всех больных внебольничной пневмонией в стационаре, изученная в данном исследовании, чаще всего включала цефалоспорины III генерации (81,6%), макролиды (39,9%) и аминопенициллины (17,3%), тогда как респираторные фторхинолоны были назначены только в 7% случаев. Такое распределение назначений близко к международным рекомендациям (Watkins R.R., Lemonovich T.L., 2011). На догоспитальном этапе не получали antimicrobных препаратов 90,4% больных с летальным исходом, а среди выздоровевших — 82,6% ( $p < 0,05$ ). После исключения трёх ведущих факторов риска различия в терапии на догоспитальном этапе были незначимыми как в группе в целом, так и в разных возрастных подгруппах.

Применение цефалоспоринов III генерации в стационаре отмечено в 97,3% случаев среди больных с летальным исходом и в 80,7% — среди выздоровевших ( $p < 0,001$ ). Сочетание цефалоспоринов с макролидами имело тенденцию к более частому назначению в случаях, завершившихся летальным исходом (43,8% против 33,2%), а сочетание с фторхинолонами II генерации выявлено в подобных случаях в 3 раза чаще (рисунок). Это соотношение не изменилось после исключения из анализа случаев с тремя ведущими факторами риска, а также в подгруппах молодых и пожилых больных.

Влияния конкретно тех или иных цефалоспоринов III генерации на исход внебольничной пневмонии не установлено. 99,5% назначенных препаратов были воспроизведёнными дженериками. Более тяжёлые больные получали препарат внутривенно и в более высокой дозе, но это не привело к выздоровлению. Следует заметить, что 6 больных внебольничной пневмонией тяжёлого течения, получавших оригинальный препарат, выздоровели. Выбор цефалоспорина III генерации в качестве стартовой терапии и его комбинации с макролидом соответствует последним отечественным рекомендациям (Чучалин А.Г. и др., 2010), а по ряду зарубежных рекомендаций допускается сочетание бета-лактамов с ципрофлоксацином (Spindler C. et al., 2012).



Частота применения антибактериальных препаратов в стационаре среди выздоровевших (*светлые столбцы*) и больных с летальным исходом (*столбцы черного цвета*)

Отсутствие должного эффекта при рекомендуемой комбинации (цефалоспорины III генерации и макролиды) в Татарстане можно объяснить либо ростом резистентности к наиболее широко назначаемым антибиотикам, либо степенью биодоступности и эквивалентности применявшихся воспроизведённых препаратов, а возможно, и сочетанием этих двух факторов. С одной стороны, имеются работы, доказывающие сходную эффективность некоторых воспроизведённых генерических препаратов азитромицина и оригинального препарата (Белобородов В.Б., 2009). С другой стороны, по данным, полученным в тот же период времени (с 2008 по 2011 г.), результаты лечения при применении дженериков цефтриаксона и левофлоксацина оказались хуже, чем при применении оригинальных препаратов, выше была летальность (Векслер Н.Ю., 2012). Всё это требует новых исследований, основанных на прямом сравнении препаратов с идентичными международными непатентованными наименованиями. Более того, Кокрейновский метаанализ показал отсутствие преимуществ при сравнении монотерапии хинолонами и бета-лактамами. Его авторы указали на необходимость новых исследований, посвященных сравнению

монотерапии бета-лактамами с комбинацией тех же бета-лактамов с макролидами (Eliakim-Raz N. et al., 2012).

В лечении больных внебольничной пневмонией, получавших макролиды, эритромицин (в 96,8% случаев внутривенно) достоверно чаще применялся у больных, впоследствии умерших (60,6% против 16,5%;  $p < 0,05$ ), тогда как в лечении выздоровевших отмечена тенденция к назначению азитромицина (55,7% против 39,4%). После исключения трёх факторов риска (ВИЧ-инфекция, гепатиты и туберкулёз в анамнезе) это достоверное различие сохранилось и среди всех больных, и в подгруппе молодых, но относительно пожилых этого сказать нельзя. При анализе по принципу «копия — пара» выявлено, что пациенты с благополучным исходом пневмонии на 16% чаще получали макролиды; кларитромицин получали только в группе выздоровевших больных (16% против 0%;  $p = 0,05$ ).

Частота применения макролидов не имела достоверных различий в лечении больных с летальным исходом и выживших в остальных анализируемых подгруппах. Однако сочетание макролидов с аминопенициллинами достоверно чаще приводило к выздоровлению (18,1% против 2,7%;  $p < 0,001$ ; отношение шансов 6,6). Аналогичная частота соотношения назначений комбинации аминопенициллин+макролид у выздоровевших и больных с летальным исходом была во всех проанализированных подгруппах. Преобладание благополучных исходов отмечено среди получавших пенициллина с макролидами, а также при применении пенициллинов или аминопенициллинов (объединённых в одну группу) с макролидами. Применение аминопенициллинов и пенициллинов чаще встречалось в лечении больных с благополучным исходом во всех исследуемых подгруппах.

Назначение фторхинолонов II генерации (например, ципрофлоксацина) достоверно чаще установлено среди больных, впоследствии умерших от внебольничной пневмонии [34,3% против 13,7% ( $p < 0,05$  среди всех больных); 36,0% против 13,3% ( $p < 0,05$  среди больных без трёх факторов риска)]. Наименьшая разница была среди молодых — 15,4% против 7,3% ( $p > 0,1$  среди лиц моложе 40 лет) и наиболее высокая среди пожилых — 50,0% против 20,4% ( $p < 0,05$  среди лиц старше 65 лет). Отечественные учёные отмечали, что применение ципрофлоксацина в лечении внебольничной пневмонии расценивается как ошибка, фторхинолоны II ряда не должны применяться при внебольничной пневмонии в виде монотерапии. Отказ от

применения этой группы препаратов при внебольничной пневмонии тяжёлого течения в Екатеринбурге расценивается как следование национальным рекомендациям (Лещенко И.В., Трифанова Н.М., 2010).

Данные, полученные в подгруппе лиц пожилого возраста, отличались как от параметров общей выборки, так и от показателей более молодых пациентов. Среди умерших от внебольничной пневмонии в пожилом возрасте лимфопения была выявлена в 71,4% случаев, а среди выздоровевших — в 45,5% ( $p=0,05$ ). Полученные результаты согласуются с данными сравнительных исследований внебольничной пневмонии у лиц старшего возраста других авторов, показавших, что у названной категории пациентов менее выражены воспалительные реакции и менее значима сопутствующая патология (Шепеленко А.Ф. и др., 2008). Фторхинолоны II генерации в сочетании с цефалоспоридами III генерации получали 63 пациента, из них 8 умерли (12,7% против 4,7% среди всех проанализированных случаев). В группе умерших пациентов это сочетание отмечалось достоверно чаще, чем среди выздоровевших. Более того, применение этого сочетания достоверно сопряжено с исходом заболевания, а отношение шансов исхода заболевания составило 0,34. Все 17 больных внебольничной пневмонией, получавших макролиды в сочетании с аминопенициллинами, выздоровели. 18 пожилых больных, получавших лечение, включающее сочетание макролида с препаратом пенициллинового ряда (пенициллин, оксациллин, аминопенициллины и ингибиторзащищённые аминопенициллины), также выписаны с выздоровлением.

Наибольшие различия в назначении препаратов патогенетической направленности между выздоровевшими и умершими заключались в частоте применения системных кортикостероидов (28,1% против 72,6%;  $p<0,01$ ). В лечении больных без ВИЧ-инфекции, гепатитов и туберкулёза в анамнезе частота применения системных глюкокортикостероидов составила 26,4% против 84,0% ( $p<0,001$ ), 21,6% против 84,6% среди молодых ( $p<0,001$ ) и 25,3% против 87,5% среди пожилых ( $p<0,001$ ). В выборке «копия — пара» это соотношение частот было соответственно 48% против 100% ( $p<0,01$ ). Аналогичные результаты получены при исследовании больных внебольничной пневмонией, проведённом в 2005 г. в одной из клиник Москвы. По данным исследователей, длительное применение системных кортикостероидов увеличивало риск летального исхода (Чибикова А.А., Прохорович Е.А., 2006). Последние Российские клинические рекомендации по ведению больных с тяжёлой внебольничной

пневмонией допускают применение системных кортикостероидов только при развитии септического шока (Чучалин А.Г. и др., 2014).

В лечении больных с благополучным исходом чаще применяли нестероидные противовоспалительные средства и антипиретики (21,7% против 4,1%;  $p < 0,01$ ; отношение шансов 5,29). Аналогичное соотношение частоты применения этих средств выявлено при всех расчётах в подгруппах. Врачи в стационарах применяли нестероидные противовоспалительные средства одновременно с антибиотикотерапией, редко назначали их при неблагоприятном течении внебольничной пневмонии, что, вероятно, и стало причиной достоверных различий в частоте их использования при разном исходе заболевания. Следует отметить, что нестероидные противовоспалительные средства не входят в рекомендации ERS по лечению инфекций нижних дыхательных путей (Raoult D. et al., 2011) и Национальные клинические рекомендации по лечению внебольничной пневмонии (Чучалин А.Г. и др., 2014).

Среди пациентов с благополучным исходом достоверно чаще применяли муколитические средства (84,9% против 49,3%;  $p < 0,05$ ; отношение шансов 1,75). Подобная частота назначения этих препаратов была во всех исследуемых подгруппах. В подгруппе лиц пожилого возраста частота применения муколитиков также была выше среди выздоровевших — 82,6% против 50% ( $p < 0,01$ ), а среди молодых пациентов — 88,5% против 38,5% ( $p < 0,01$ ). При анализе по принципу «копия — пара» применения амброксола гидрохлорида выявлено более частое его назначение у выздоровевших пациентов (68% против 32%;  $p < 0,05$ ). Анализ литературы позволяет предположить причины позитивного влияния амброксола на исход внебольничной пневмонии. При гистологическом исследовании ткани лёгких, полученной при операциях, было доказано, что амброксол увеличивает проникновение амоксициллина в лёгкие (Spátola J. et al., 1987). Амброксола гидрохлорид обладает способностью влиять на биоплёнки, оказывать противовоспалительное влияние, опосредованное многоуровневым воздействием на нейтрофилы, улучшать мукоцилиарный клиренс благодаря влиянию на ионные каналы эпителия дыхательных путей, включая натрий-калиевый противотранспорт (Cataldi M. et al., 2014).

Сравнительный анализ оказания медицинской помощи больным внебольничной пневмонией в стационарах Татарстана позволил выявить достоверную положительную динамику параметров по основным критериям качества. В период с 1999—2000 по 2009—2011 гг. частота повторных госпитализаций снизилась с 27,4 до 0,7% ( $p < 0,001$ ). Частота госпитализа-

ции в соответствии с рекомендациями, принятыми в России, увеличилась с 71,1 до 99,6% ( $p<0,001$ ), а установление клинического диагноза в течение первых 24 ч — с 51,8 до 94,6% ( $p<0,001$ ). Частота совпадения клинического диагноза с направительным увеличилась с 87,3 до 93% ( $p<0,05$ ). В то же время доля больных с полным обследованием на догоспитальном этапе не увеличилась (48% против 45,9%;  $p>0,1$ ), что может быть объяснено увеличением числа больных, госпитализированных в экстренном порядке (99,2% против 23,4%;  $p<0,001$ ).

За 10 лет в Татарстане произошли значительные изменения в спектре назначаемых антибактериальных препаратов. Доля пенициллинов снизилась с 61,9 до 2,1% ( $p<0,001$ ), цефалоспоринов I генерации — с 11,2 до 3,3% ( $p<0,01$ ), аминогликозидов — с 48,7 до 9,5% ( $p<0,001$ ), линкозамидов — с 12,2 до 1,2% ( $p<0,001$ ), сульфаниламидов — с 16,8 до 0,3% ( $p<0,001$ ). Частота назначения тетрациклинов не изменилась (6,1% против 6,0%). Достоверно увеличилась частота назначения аминопенициллинов — с 11,7 до 18,1% ( $p<0,05$ ), макролидов — с 21,8 до 38,5% ( $p<0,01$ ). Респираторные фторхинолоны стали применяться в 7,3% случаев (10 годами ранее они не были зарегистрированы в России). Место пенициллинов в 2009—2011 гг. заняли цефалоспорины III генерации — частота их назначения увеличилась с 3,0 до 80,7% ( $p<0,001$ ). За тот же период времени произошло снижение частоты применения эуфиллина в лечении больных внебольничной пневмонией с 35,5 до 16,8% ( $p<0,001$ ). Следует отметить, что увеличилась частота применения системных кортикостероидов с 17,8 до 28,1% ( $p<0,001$ ) (что не повлияло благоприятно на прогноз заболевания), а также муколитиков/мукорегуляторов — с 69,0 до 84,9% ( $p<0,001$ ) — с положительным эффектом.

Сопоставление изменений параметров, характеризующих оказание помощи больным внебольничной пневмонией в Татарстане, с эпидемиологическими показателями позволяет позитивно оценить происходящие перемены — при достоверном росте заболеваемости с 312 до 396 на 100 000 взрослого населения не произошло увеличения смертности — соответственно 28,0 и 28,8 на 100 000 взрослого населения. В целом положительные изменения были обусловлены, по нашему мнению, внедрением федеральных протоколов и стандартов, которые каждые 5 лет подтверждались приказами республиканского министерства здравоохранения и ежегодным проведением четырех образовательных конференций как в Казани, так и районных центрах Татарстана. Это

созвучно динамике, описанной на Урале. Так, в Екатеринбурге при ретроспективном анализе в 2002 и 2007 гг. внедрения клинических рекомендаций по внебольничной пневмонии выявлено снижение уровня смертности на 30,7%, а больничной летальности — на 15,4% (Лещенко И.В., Трифанова Н.М., 2010). Образовательные инициативы по лечению внебольничной пневмонии в Канаде в 2013 г. привели к повышению приверженности алгоритмам терапии с 10 до 38%, тенденции к уменьшению длительности лечения (Halpern K. et al., 2014).

Однако полученные аналитические данные неоднозначны на всей территории республики. Для анализа изменений в оказании помощи больным внебольничной пневмонией в течение 5 лет было проведено сопоставление данных за 2005 и 2010 гг. в стационарах крупного промышленного центра Татарстана — г. Набережные Челны. Установлены следующие статистически значимые изменения. Частота назначения пенициллина снизилась с 15,9 до 3,5% ( $p < 0,001$ ), частота применения цефалоспоринов III генерации увеличилась с 58,6 до 87,6% ( $p < 0,001$ ), а «респираторных» фторхинолонов — с 0,3 до 16,7% ( $p < 0,001$ ), что соответствует современным рекомендациям по лечению внебольничной пневмонии. Частота назначения второго курса антибиотиков снизилась с 56,1 до 27,0% ( $p < 0,001$ ), а третьего — с 16,5 до 3,5% ( $p < 0,001$ ). Но возросла доля назначения тетрациклинов — с 0,6 до 16,7% ( $p < 0,001$ ), которые не рекомендованы при внебольничной пневмонии в связи с ростом резистентности к ним респираторных патогенов; увеличилась частота назначения аминогликозидов с 3,4 до 9,7% — препаратов, которые не активны в отношении основных возбудителей внебольничной пневмонии. В стационарах Набережных Челнов достоверно увеличилась частота назначения системных кортикостероидов с 29 до 44,7% ( $p < 0,05$ ), муколитиков/мукорегуляторов с 44,5 до 78,7% ( $p < 0,05$ ), нестероидных противовоспалительных средств — с 10,6 до 27,7% ( $p < 0,05$ ). Каждый четвертый больной внебольничной пневмонией получал внутривенные инъекции эуфиллина (25,5 и 24,5%), что чаще всего было необоснованно. В то же время снизилось необоснованное применение инъекций различных витаминов — с 47,7 до 26,2% ( $p < 0,05$ ). В целом динамику можно охарактеризовать как положительную, но требующую более активной образовательной работы в этом городе и в регионах республики, где в последнее время идет существенное реформирование здравоохранения.

Следует заметить, что, согласно данным литературы, однонаправленные инициативы не всегда приводят к адекватному результату. Так, призыв назначать антибиотики в более ранние сроки внебольничной пневмонии в США привёл к их избыточному назначению (Waterer G.W., Lopez D., 2012), а внедрение современных руководств по лечению внебольничной пневмонии в Испании приводило к адекватной антибиотикотерапии, но не сопровождалось улучшением клинических исходов (Ferrer M. et al., 2011).

Таким образом, на основе диссертационного исследования можно констатировать значительную положительную динамику в оказании помощи больным внебольничной пневмонией, что в определенной степени свидетельствует о постоянной организационной и образовательной работе с врачами. Анализ различий в ходе лечения больных внебольничной пневмонией с разными исходами позволил установить наиболее значимые факторы риска летального исхода; их учёт позволит и далее оптимизировать оказание помощи. Выявление высокой частоты назначения цефалоспоринов III генерации и их сочетания с фторхинолонами II генерации в лечении больных, умерших от внебольничной пневмонии, свидетельствует о необходимости более широкой вариабельности в назначении неантисинегнойных бета-лактамов и прекращения применения ципрофлоксацина и других «грамотрицательных» фторхинолонов в лечении внебольничной пневмонии в Татарстане. Целесообразно пересмотреть спектр назначения антибиотиков с учетом имеющихся клинических рекомендаций и полученных в работе аналитических данных.

## **ВЫВОДЫ**

1. В Республике Татарстан в 2009—2011 гг. достигнуто значимое улучшение показателей качества оказания медицинской помощи больным внебольничной пневмонией благодаря таким особенностям их ведения, как значительное уменьшение числа повторных госпитализаций с 27,4 до 0,7% в сравнении с 1999 г., установление клинического диагноза в первые сутки при поступлении в 94,6% случаев против 51,8% в 1999 г., а также увеличение до 93% доли случаев совпадения клинического и направительного диагнозов.

2. Наиболее значимым фактором развития неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии является наличие сопутствующих заболеваний, таких как ВИЧ-инфекция (OR=0,038), инфекционные и токсические гепа-

титы (OR=0,105), перенесённый ранее туберкулёз (OR=0,098). Факторами, существенно определяющими благоприятный исход внебольничной пневмонии в стационаре, стали соблюдение объёмов обследования на амбулаторном этапе в соответствии с современными клиническими руководствами и оказание специализированной медицинской помощи.

3. В период с 2009 по 2011 г. в Республике Татарстан достоверно изменился спектр основных антибиотиков, достигнуто их назначение в полном соответствии с национальными клиническими рекомендациями в лечении больных внебольничной пневмонией. Больным с летальными исходами чаще назначались цефалоспорины III поколения (98% против 80,4% в группе выздоровевших), в том числе в сочетании с макролидами или фторхинолонами II генерации, фторхинолоны II генерации (36% против 13,3%), системные глюкокортикостероиды (84% против 26,4%). Лечение больных с благополучным исходом чаще включало аминопенициллины и пенициллины (19,8% против 2,0% в группе умерших), в том числе в сочетании с макролидами, муколитики и антиоксиданты (85,2% против 48%). Эти положения было подтверждены исследованием по принципу «копия — пара».

4. В период с 1999 по 2011 г. в Республике Татарстан увеличилась обоснованность госпитализации больных с 71,1 до 99,6%, достоверно увеличилась доля впервые госпитализированных в стационар и резко снизилась частота повторной госпитализации. При росте заболеваемости смертность оставалась стабильной, составляя в 2000 г. 26,2 на 100 000 населения, а в 2010 г. — 25,9 на 100 000 населения.

5. В период с 2005 по 2011 г. в г. Набережные Челны частота назначения пенициллина снизилась с 15,9 до 3,5% ( $p<0,001$ ), частота применения цефалоспоринов III генерации увеличилась с 58,6 до 87,6% ( $p<0,001$ ), «респираторных» фторхинолонов — с 0,3% до 16,7% ( $p<0,001$ ). Достоверно чаще ( $p<0,05$ ) стали применять короткий курс системных глюкокортикостероидов, муколитики, противовоспалительные и жаропонижающие средства, физиотерапевтические методы. Почти в 2 раза снизилось применение витаминов. Динамика расценена как положительная.

6. Результаты исследования позволили разработать локальные клинические рекомендации ведения пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационаров Республики Татарстан.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике и лечении внебольничной пневмонии в Республике Татарстан врачам различных специальностей необходимо руководствоваться региональными клиническими рекомендациями, разработанными на основе аналитических данных проведенного исследования.

2. Стационарное лечение больных внебольничной пневмонией при наличии сопутствующих ВИЧ-инфекции, хронических гепатитов различного генеза и туберкулёза в анамнезе целесообразно проводить в специализированных (пульмонологических) отделениях/учреждениях.

3. Для лечения больных внебольничной пневмонией, госпитализированных в стационар, предпочтительнее в этиотропной терапии использовать аминопенициллины и их сочетание с макролидами, уменьшить частоту назначения цефалоспоринов III генерации.

4. Системные глюкокортикостероиды целесообразно применять в лечении внебольничной пневмонии только при наличии безусловных показаний в случае развития инфекционно-токсического шока.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Визель А.А., Гильманова А.А., Лысенко Г.В., Шамсутдинова Д.И., Сафин И.Н., Шерпутовский В.Г., Сигитова О.Н., Агишев Р.И., Визель И.Ю. Ведение больных пневмонией в Республике Татарстан в 2005 году // Пульмонология: сб. тезисов 16-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. — 2006. — Реф. № 449. — С. 128.

2. Визель А.А., Шамсутдинова Д.И., Сафин И.Н., Лысенко Г.В., Шерпутовский В.Г. Особенности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии при лечении в стационарах различного профиля // XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, Казань, 2—5 октября 2007 г.: сб. трудов / под ред. акад. А.Г. Чучалина, А.А. Визеля, Р.С. Фассахова. — Казань, 2007. — Реф. № 317. — С. 132.

3. Визель А.А., Сафин И.Н., Лысенко Г.В., Шерпутовский В.Г., Визель И.Ю. Эпидемиология пневмонии в Татарстане // XIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов / под ред. акад. А.Г. Чучалина. — М.: ДизайнПресс, 2009. — Реф. 219. — С. 194—195.

**4. Лысенко Г.В., Визель А.А., Лысенко Р.Г. Особенности течения и терапии внебольничной пневмонии в 2010 году (на примере крупного**

**промышленного центра Республики Татарстан) // Практическая медицина. — 2011. — № 3(51). — С.81—84.**

5. Хамитов Р.Ф., Визель А.А., Амиров Н.Б., Потапова М.В., Лысенко Г.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии у взрослых: монография. — Казань: «Orang-k», 2011. — 98 с.

6. Vigel A.A., Lysenko G.V. Antibiotic prescription patterns in hospitalized patients with community-acquired pneumonia in local hospital: 10 year follow-up // *Europ.Resp.J.* — 2011. — Vol. 34 ( Suppl. 53). — Ref. P2561. — P.468 s.—469 s.

7. Лысенко Г.В., Визель А.А. Анализ ведения больных внебольничной пневмонией в Республике Татарстан // XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов / под ред. акад. А.Г.Чучалина. — М.:ДизайнПресс, 2011. — Тез.241. — С.201—202.

**8. Визель А.А., Лысенко Г.В. Пневмония: к вопросу диагностики и лечения в современных условиях // Практическая медицина. — 2012. — № 1 (56). — С.22—25.**

**9. Визель А.А., Лысенко Г.В., Визель И.Ю., Бакунина Е.А. N-ацетилцистеин при пневмонии: терапия, продиктованная временем // Практическая медицина. — 2012. — № 1 (56). — С.142—144.**

10. Хамитов Р.Ф., Визель А.А., Амиров Н.Б., Потапова М.В., Лысенко Г.В. Внебольничные пневмонии: рекомендации по диагностике и лечению: учеб.-метод. пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования. — Казань: Изд-во «Бриг», 2012. — 101 с.

11. Лысенко Г.В., Визель А.А. Факторы летальных исходов при внебольничной пневмонии в Республике Татарстан // XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов / под ред. акад. А.Г.Чучалина. — М.:ДизайнПресс, 2012. — Тез.232. — С.200.

12. Визель А.А., Лысенко Г.В. Сравнение различных режимов терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией // *Consilium medicum.* — 2012. — Vol.14, № 11. — P.22—25.

**13. Визель А.А., Лысенко Г.В. Сравнительный анализ ведения госпитализированных больных внебольничной пневмонией с различными исходами заболевания // Клиническая медицина. — 2013. — № 3. — С.41—43.**

14. Визель А.А., Лысенко Г.В. Сравнительный анализ ведения больных с внебольничной пневмонией с благоприятным и летальным исходом в 2009—2011 годы // XXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. трудов / под ред. акад. А.Г.Чучалина. — М.: ДизайнПресс, 2013. — Реф.№ 243. — С.202.

15. Шаймуратов Р.И., Лысенко Г.В., Визель А.А. Структурный анализ состояния пациентов, поступивших в стационары Республики Татарстан, со смертельным исходом от внебольничной пневмонии в 2012 году // Вестник современной клинической медицины. — 2012. — Т. 6, № 4. — С.25—29.

16. Визель А.А., Лысенко Г.В. Сравнительный анализ ведения больных внебольничной пневмонией в Республике Татарстан: опыт первого десятилетия XXI века // Пульмонология. — 2013. — № 4. — С.37—40.

17. Лысенко Г.В. Применение антибактериальных средств при внебольничной пневмонии. От обзора литературы к собственным данным // Вестник современной клинической медицины. — 2014. — Т.7, № 4. — С.53—57.

18. Визель А.А., Лысенко Г.В., Визель И.Ю. Оказание стационарной помощи пациентам с внебольничной пневмонией в Республике Татарстан // Consilium Medicum. — Прил. Болезни органов дыхания. — 2014. — С.50—53.

19. Визель А.А., Визель И.Ю., Лысенко Г.В. Внебольничная пневмония как распространённое острое инфекционное заболевание органов дыхания // Медицинский совет. Пульмонология. — 2014. — № 16. — С.44—47.

20. Визель А.А., Лысенко Г.В. Особенности ведения больных внебольничной пневмонией в Республике Татарстан // Фарматека. — 2014. — № 15(288). — С.31—34.

Отдел оперативной полиграфии ГАУ «РМБИЦ».  
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125

