

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449

ТОМ 37

4'2020

16+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

«Пермский медицинский журнал» – рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 1923 году Медицинским обществом при Пермском университете. С 2001 года учредителями «Пермского медицинского журнала» являются Пермская государственная медицинская академия и Пермский научный центр РАМН и администрации Пермской области. С 2017 года – учредитель Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-12317 от 02.04.2002 г.).

В 2017 году журнал прошел перерегистрацию в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) (Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77 – 70264 от 13.07.2017).

Входит в базу данных
EBSCO, РИНЦ, ВАК, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



Территория распространения:

Российская Федерация, зарубежные страны

Адрес учредителя, издателя и редакции:

614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
Отв. секретарь – И. А. Булатова
Тел. (342) 217-19-38
Факс (342) 217-20-21
E-mail: permmedjournal@psma.ru
Web-site: <https://permmedjournal.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

И. П. КОРЮКИНА, профессор

Заместитель главного редактора –

Е. Г. ФУРМАН, профессор

Ответственный секретарь –

И. А. БУЛАТОВА, профессор

Г. П. Вдовина, профессор
Н. В. Исаева, профессор
М. М. Падруль, профессор
А. В. Туев, профессор
В. А. Черешнев, академик РАН
В. А. Черкасов, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н. Б. Асташина, профессор (Пермь)
Л. А. Балькова, член-корреспондент РАН (Республика Мордовия)
К. А. Бердюгин, доктор медицинских наук (Екатеринбург)
И. В. Бухтияров, член-корреспондент РАН (Москва)
Т. В. Вавилова, профессор (Санкт-Петербург)
У. Гебель, профессор (Дюссельдорф, Германия)
О. С. Гилева, профессор (Пермь)
А. Ж. Гильманов, профессор (Уфа)
Э. С. Горовиц, профессор (Пермь)
Д. А. Гранов, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)
М. Д'Айелло, профессор (Перуджа, Италия)
Ф. Д'Айелло, профессор (Перуджа, Италия)
С. А. Дворянский, профессор (Киров)
С. Е. Жолудев, профессор (Екатеринбург)
Н. В. Зайцева, академик РАН (Пермь)
М. Ф. Заривчацкий, профессор (Пермь)
Ж. Д. Кобалава, профессор (Москва)
Н. А. Козилова, профессор (Пермь)
Л. М. Коркодинова, профессор (Пермь)
В. К. Леонтьев, академик РАН (Москва)
Н. Н. Малютина, профессор (Пермь)
Ю. Л. Мизерницкий, профессор (Москва)
В. Ю. Мишланов, член-корреспондент РАН (Пермь)
А. А. Олина, профессор (Санкт-Петербург)
Н. А. Пулина, профессор (Пермь)
В. Н. Серов, академик РАН (Москва)
Е. Н. Смирнова, профессор (Пермь)
Д. Ю. Соснин, профессор (Пермь)
Л. М. Фатхутдинова, профессор (Казань)
И. В. Фельдблюм, профессор (Пермь)
Е. Г. Фурман, член-корреспондент РАН (Пермь)
Д. Хармс, профессор (Киль, Германия)
О. В. Хлынова, член-корреспондент РАН (Пермь)
В. В. Шкарин, член-корреспондент РАН (Нижний Новгород)

Perm Medical Journal

ISSN 0136-1449

VOLUME 37

4'2020

16+

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFERRED JOURNAL

Founder:

Federal State Budgetary
Educational Institution of Higher Education
“Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical
University” of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation

“Perm Medical Journal” is a peer-reviewed scientific and practical journal. It was founded in 1923 by Medical Society of Perm University. Since 2001, the founders of “Perm Medical Journal” are Perm State Academy of Medicine and Perm Research Centre of RAMS and Administration of Perm Region. Since 2017, the founder is Academician E.A. Vagner Perm State Medical University.

The journal is registered by the Ministry of the Russian Federation for Press, Television and Radio Broadcasting and Mass Communications (PI №77-12317, 02.04.2002)

In 2017 the journal was re-registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technologies and Mass Communications (Rosпотребнадзор) (Registration certificate of mass medium (PI № FS 77 – 70264,13.07.2017)

The journal is included into database: EBSCO, PИИЛ, BAK, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



Distribution territory:

Russian Federation, foreign countries

Founder, publisher and editorial office address:

26 Petropavlovskaya st., Perm 614990
Executive secretary – I. A. Bulatova
Tel (342) 217-19-38
Fax (342) 217-20-21
E-mail: permmedjournal@psma.ru
Web-site: <https://permmedjournal.ru>

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief –

I. P. KORYUKINA, Professor

Deputy editor-in-chief –

E. G. Furman, Professor

Executive secretary –

I. A. Bulatova, Professor

G. P. Vdovina, Professor
N. V. Isaeva, Professor
M. M. Padrul, Professor
A. V. Tuev, Professor
V. A. Chereshev, Academician of RAS
V. A. Cherkasov, Professor

EDITORIAL COUNCIL:

N. B. Astashina, Professor (Perm)
L. A. Balykova, Corresponding Member of RAS
(The Republic of Mordovia)
K. A. Berdyugin, MD, PhD (Ekaterinburg)
I. V. Bukhtiyarov, Corresponding Member of RAS (Moscow)
T. V. Vavilova, Professor (St. Petersburg)
U. Goebel, Professor (Dusseldorf, Germany)
O. S. Gileva, Professor (Perm)
A. Zh. Gilmanov, Professor (Ufa)
E. S. Gorovits, Professor (Perm)
D. A. Granov, Corresponding Member of RAS (St. Petersburg)
M. D'Ajello, Professor (Perugia, Italy)
F. D'Ajello, Professor (Perugia, Italy)
S. A. Dvoryansky, Professor (Kirov)
S. E. Zholudev, Professor (Ekaterinburg)
N. V. Zaitseva, Academician of RAS (Perm)
M. F. Zarivchatsky, Professor (Perm)
Zh. D. Kobalava, Professor (Moscow)
N. A. Koziolova, Professor (Perm)
L. M. Korkodina, Professor (Perm)
V. K. Leontiev, Academician of RAS (Moscow)
N. N. Malyutina, Professor (Perm)
Yu. L. Mizernitsky, Professor (Moscow)
V. Yu. Mishlanov, Corresponding Member of RAS (Perm)
A. A. Olina, Professor (St. Petersburg)
N. A. Pulina, Professor (Perm)
V. N. Serov, Academician of RAS (Moscow)
E. N. Smirnova, Professor (Perm)
D. Yu. Sosnin, Professor (Perm)
L. M. Fathudinova, Professor (Kazan)
I. V. Feldblyum, Professor (Perm)
E. G. Furman, Corresponding Member of RAS (Perm)
D. Harms, Professor (Kiel, Germany)
O. V. Khlynova, Corresponding Member of RAS (Perm)
V. V. Shkarin, Corresponding Member of RAS (Nizhni
Novgorod)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.Р. Гусейнова*
НАЛИЧИЕ И ОТСУТСТВИЕ
НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА
КАК ФАКТОР ВЛИЯНИЯ НА РАЗВИТИЕ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА В₁₂
- А.Ю. Горшков, Л.П. Филатова*
УЧАСТИЕ ФЕЛЬДШЕРА В ЛЕЧЕБНО-
ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ПРИ ОПИСТРОХОЗНОЙ ИНВАЗИИ В УСЛОВИЯХ
ФЕЛЬДШЕРСКО-АКУШЕРСКОГО ПУНКТА
- Н.Н. Малютина, А.Ф. Болотова,
Р.Б. Еремеев, Д.Ю. Соснин*
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ПРЕПАРАТА ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ
В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА
АНГИОДИСТОНИИ И ПОЛИНЕЙРОПАТИИ
- Д.Ю. Соснин, К.Р. Галкович, А.В. Кривцов*
СОДЕРЖАНИЕ NT-PROBNP В СЕМЕННОЙ
ПЛАЗМЕ ЭЯКУЛЯТА В НОРМЕ
И ПРИ ОЛИГОЗООАСТЕНОСПЕРМИИ
- А.П. Щёктова, И.А. Булатова*
РОЛЬ ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО
ФАКТОРА РОСТА И ЕГО ГЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ
ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- В.В. Николенко, Н.Н. Воробьева,
Е.В. Меркурьева, А.В. Николенко, О.А. Суслина*
ИКСОДОВЫЙ КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ:
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НА ТЕРРИТОРИИ
КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ЦЕНТРА
ЗАПАДНОГО УРАЛА

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- М.Е. Виндерлих, Н.Б. Щеколова*
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕПЛОВИЗОРА
В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ
СИСТЕМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ORIGINAL STUDIES

- 5** *A.R. Guseinova*
PRESENCE AND ABSENCE
OF CARBOHYDRATE METABOLISM
DISORDERS AS A FACTOR INFLUENCING
DEVELOPMENT OF VITAMIN B₁₂ DEFICIENCY
- 11** *A.Yu. Gorsbkov, L.P. Filatova*
PARAMEDIC'S INVOLVEMENT
IN TREATMENT AND DIAGNOSIS
OF OPISTHORCHIASIS IN CONDITIONS
OF PARAMEDICAL AND OBSTETRIC CENTER
- 17** *N.N. Malyutina, A.F. Bolotova,
R.B. Ereemeev, D.Yu. Sosnin*
EVALUATION OF EFFECTIVENESS
OF THIOCTIC ACID USE IN COMBINED
THERAPY OF ANGIODISTONIA
AND POLYNEUROPATHY SYNDROME
- 26** *D.Yu. Sosnin, K.R. Galkovich, A.V. Krivtsov*
NT-PROBNP CONTENT IN SEMINAL PLASMA
OF EJACULATE IN NORMAL CONDITIONS
AND IN OLIGOZOOASTENOSPERMIA
- 36** *A.P. Schekotova, I.A. Bulatova*
ROLE OF VASCULOENDOTHELIAL GROWTH
FACTOR AND ITS GENE IN PATHOGENESIS
OF HEPATOBILIARY PATHOLOGY

CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL OBSERRATIONS

- 46** *V.V. Nikolenko, N.N. Vorobyova,
E.V. Merkuryeva, A.V. Nikolenko, O.A. Sustina*
LYME BORRELIOSIS: CLINICAL
AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES
OF ITS COURSE IN THE TERRITORY
OF LARGE INDUSTRIAL CENTER
OF WESTERN URALS

LITERATURE REVIEW

- 54** *M.E. Vinderlikh, N.B. Schekolova*
USE OF THERMAL IMAGER IN COMPLEX
DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF MUSCULOSKELETAL SYSTEM
DISEASES: LITERATURE REVIEW

Л.А. Паначева
ПРОФИЛАКТИКА НОЗОКОМИАЛЬНОЙ
ПНЕВМОНИИ В УСЛОВИЯХ
ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ
ТЕРАПИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.В. Прохорова, А.А. Олина
ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕРЕМЕННЫХ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

И.А. Булатова, С.В. Падучева
ИНФОРМАТИВНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ
ОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ

*С.Д. Арутюнов, А.Г. Степанов, А.М. Еловиков,
А.С. Арутюнов, А.А. Южаков, В.И. Фрейман,
Д.И. Поляков, Н.Б. Асташина*
БИОНИЧЕСКИЙ ПРОТЕЗ УША:
НАСТУПИВШЕЕ БУДУЩЕЕ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

В.И. Босикова, Т.Е. Бурцева, Н.И. Дуглас
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЯ ОБРАЩАЕМОСТИ
ПО ПОВОДУ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЕТСКОГО
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Е.Е. Шиган
НАУКОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ
«МЕДИЦИНА ТРУДА» НА ПРИМЕРЕ ОТРАСЛЕВЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Н.А. Пулина, А.С. Кузнецов, С.В. Чащина
ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ
И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
ГИДРАЗИНОПРОИЗВОДНЫХ
2,4-ДИОКСОБУТАНОВЫХ КИСЛОТ

62 *L.A. Panacheva*
PREVENTION OF NOSOCOMIAL
PNEUMONIA IN CONDITIONS
OF RESUSCITATION AND INTENSIVE
CARE UNIT: LITERATURE REVIEW

71 *O.V. Prokhorova, A.A. Olina*
PHYSICAL ACTIVITY IN PREGNANCY:
LITERATURE REVIEW

METHODS OF DIAGNOSIS AND TECHNOLOGIES

85 *I.A. Bulatova, S.V. Paducheva*
INFORMATIVE SIGNIFICANCE
OF MORPHOLOGICAL METHODS
FOR DIAGNOSIS OF TUMOR PROCESSES

91 *S.D. Arutyunov, A.G. Stepanov, A.M. Elovikov,
A.S. Arutyunov, A.A. Yuzhanov, V.I. Freiman,
D.I. Polyakov, N.B. Astashina*
BIONIC EAR PROSTHESIS:
THE COMING FUTURE

PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

101 *V.I. Bosikova, T.E. Burtseva, N.I. Douglas*
DYNAMICS OF MEDICAL AID APPEALABILITY RATE
AMONG CHILD POPULATION IN THE REPUBLIC
OF SAKHA (YAKUTIA)

109 *E.E. Shigan*
SCIENTOMETRIC ANALYSIS
OF DISSERTATION PAPERS FOR THE SPECIALTY
“OCCUPATIONAL HEALTH” BY EXAMPLE
OF INDUSTRY BRANCH STUDIES

BIOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

115 *N.A. Pulina, A.S. Kuznetsov, S.V. Chaschina*
STUDYING OF ANALGESIC
AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY
OF 2,4-DIOXOBUTANOIC ACID HYDRAZINE
DERIVATIVES

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.136.7

DOI: 10.17816/pmj3745-10

НАЛИЧИЕ И ОТСУТСТВИЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА КАК ФАКТОР ВЛИЯНИЯ НА РАЗВИТИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА В₁₂

А.Р. Гусейнова

*Азербайджанский государственный институт усовершенствования
врачей имени А. Алиева, г. Баку, Азербайджан*

PRESENCE AND ABSENCE OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS AS A FACTOR INFLUENCING DEVELOPMENT OF VITAMIN B₁₂ DEFICIENCY

A.R. Guseinova

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan

Цель. Изучить значение наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена как фактора, влияющего на развитие недостаточности витамина В₁₂.

Материалы и методы. Проанализированы данные 206 обследованных, из которых были сформированы две основные группы: группа с нарушениями углеводного обмена, в которую вошли 76 женщин и 71 мужчина ($n = 147$); группа контроля, в которую вошли 33 женщины и 26 мужчин ($n = 59$). Критерии включения: возраст старше 35 лет, наличие анамнестических данных по проводимой фармакотерапии, сведений для уточнения состояния углеводного обмена, данных по витамину В₁₂ и некоторым другим биохимическим показателям. Уровни витамина В₁₂ > 221 пмоль/л считали нормальными, от 148 до 221 пмоль/л – расценивали как пограничные (или легкий дефицит), а уровни 148 пмоль/л и менее – как выраженный дефицит витамина В₁₂.

Результаты. Проанализированы данные лиц с отсутствием нарушений углеводного обмена ($n = 59$) и в группе с нарушениями углеводного обмена, в которую вошли больные сахарным диабетом 2-го типа ($n = 123$) и лица с предиабетом ($n = 24$), то есть общее число обследованных в этой группе было равно 147.

© Гусейнова А.Р., 2020

тел. +9 945 576 217 80

e-mail: nauchnayastatya@yandex.ru

[Гусейнова А.Р. (*контактное лицо) – ассистент кафедры терапии].

© Guseinova A.R., 2020

tel. +9 945 576 217 80

e-mail: nauchnayastatya@yandex.ru

[Guseinova A.R. (*contact person) – Lecturer, Department of Therapy].

Средний уровень витамина В₁₂ в группе контроля ($n = 59$) составил $401,6 \pm 138,06$ пмоль/л, а в группе с нарушениями углеводного обмена ($n = 147$) – $342,1 \pm 133,10$ пмоль/л. Различия между группами были статистически значимы ($p < 0,01$), что позволило предположить значение наличия нарушений углеводного обмена как фактора риска дефицита витамина В₁₂. Недостаточность витамина В₁₂ сочеталась с наличием нарушений углеводного обмена в 32 (21,8 %) случаях, а в 115 (78,2 %) – с отсутствием недостаточности витамина В₁₂. В 8 случаях (13,5 %) нарушения углеводного обмена не выявлены, но имелась недостаточность витамина В₁₂. В 51 случае (86,4 %) отсутствовали как нарушения углеводного обмена, так и недостаточность витамина В₁₂.

Выводы. Несмотря на наличие статистически значимого снижения уровней витамина В₁₂ в группе с нарушениями углеводного обмена ($342,1 \pm 133,10$ и $401,6 \pm 138,06$ пмоль/л; $p < 0,01$), а также данных о большой частоте встречаемости недостаточности витамина В₁₂ в этой группе (21,8 и 13,5 % соответственно), результаты исследования не позволяют считать наличие нарушений углеводного обмена фактором риска недостаточности витамина В₁₂.

Ключевые слова. Недостаточность витамина В₁₂, нарушения углеводного обмена, факторы риска.

Objective. To study the significance of the presence and absence of carbohydrate metabolism disorders as a factor affecting the development of vitamin В₁₂ deficiency.

Materials and methods. The data of 206 subjects, forming two main groups were analyzed: the group of carbohydrate metabolism disorders (CMDs), which included 76 women and 71 men ($n = 147$); the control group, which included 33 women and 26 men ($n = 59$). The inclusion criteria were the following: age over 35, availability of anamnestic data on pharmacotherapy, availability of data to clarify the state of carbohydrate metabolism, availability of data on vitamin В₁₂ and some other biochemical indices. Vitamin В₁₂ levels > 221 pmol / l were considered normal, vitamin В₁₂ levels from 148 pmol / l to 221 pmol/l were considered borderline (or mild deficiency), and levels of 148 pmol / l or less were considered severe vitamin В₁₂ deficiency.

Results. The group of absent carbohydrate metabolism disorders included 59 persons and the group of carbohydrate metabolism disorders (CMDs) included T2DM patients ($n = 123$) and individuals with prediabetes ($n = 24$), i.e. the total number of the examined persons in CMD group was equal to 147. The average level of vitamin В₁₂ in the control group ($n = 59$) was 401.6 ± 138.06 pmol / l, and in CMD group ($n = 147$) it was equal to 342.1 ± 133.10 pmol/l. The differences between the groups were statistically significant ($p < 0.01$), that suggested the significance of CMDs as a risk factor for vitamin В₁₂ deficiency. Vitamin В₁₂ deficiency was combined with the presence of CMDs in 32 (21.8 %) cases. In 115 cases (78.2 %), the presence of CMDs was combined with the absence of vitamin В₁₂ deficiency. In 8 cases (13.5 %), there were no CMDs, but there was vitamin В₁₂ deficiency. In 51 cases (86.4 %), no CMDs and vitamin В₁₂ deficiency was noted.

Conclusions. Despite the presence of a statistically significant decrease in vitamin В₁₂ levels in CMD group (342.1 ± 133.10 pmol / l vs 401.6 ± 138.06 pmol / l; $p < 0.01$) and a high incidence rate of vitamin В₁₂ deficiency in CMD group (21.8 % and 13.5 %, respectively), the study results do not allow us to consider the presence of CMDs to be the risk factor for vitamin В₁₂ deficiency.

Keywords. Vitamin В₁₂ deficiency, carbohydrate metabolism disorders, risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Дефицит витамина В₁₂ был впервые описан в 1849 г. и считался смертельным до 1926 г. [1], когда George Richards Minot и William Parry Murphy [2] было показано, что

включение в ежедневный рацион больных полуфунта телячьей печени, отличающейся высоким содержанием витамина В₁₂, существенно облегчает течение заболевания. За это открытие George Richards Minot, William Parry Murphy совместно с George Hoyt Whipple

получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине 1934 г. [3].

Исследованиями показано развитие недостаточности витамина В₁₂ [4, 5] и большей распространенности периферической нейропатии (по данным теста с монфиламентом) [5] у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), которое авторами связывалось с применением метформина.

Цель исследования – изучить значение наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена как фактора, влияющего на развитие недостаточности витамина В₁₂.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено исследование, критериями включения в которое были: возраст старше 35 лет, наличие анамнестических данных по проводимой фармакотерапии, сведений для уточнения состояния углеводного обмена, данных по витамину В₁₂ и некоторым другим биохимическим показателям.

Дифференциация состояния углеводного обмена (отсутствие нарушений, предиабет, диабет) проводилась в соответствии с

рекомендациями Азербайджанской ассоциации эндокринологии, диабетологии и терапевтического обучения и Американской диабетической ассоциации [6–8].

Уровни витамина В₁₂ определяли на анализаторе AxSYM System (Abbott, USA) с помощью соответствующих реактивов (закрытая система). В соответствии с рекомендациями литературы [9] уровни витамина В₁₂ > 221 пмоль/л считали нормальными, от 148 до 221 пмоль/л расценивали как пограничные (или легкий дефицит), а 148 пмоль/л и менее – как выраженный дефицит витамина В₁₂. В дальнейшем по ходу обсуждения в данной работе под недостаточностью витамина В₁₂ будут пониматься суммарные величины абсолютной недостаточности этого витамина и количества пограничных состояний. Уровни гликемии натощак определяли с помощью аппарата для лабораторного исследования гликемии Precision PCx Medi Sense (Abbot, США) и соответствующих тест-полосок; на аппарате Nycocard II (Axis-Shield, Норвегия) определяли уровень А1с и выражали в %.

Таблица 1

Основные характеристики обследованных

Показатель	Группа		Статистическая значимость различий, <i>p</i>
	НУО, <i>n</i> = 147	контроль, <i>n</i> = 59	
Возраст, лет	61,4 ± 9,86	60,5 ± 9,86	> 0,05
Рост, см	167,0 ± 6,46	167,6 ± 5,88	> 0,05
МТ*, кг	84,1 ± 0,97	78,2 ± 7,58	< 0,001
ИМТ**, кг/м ²	30,2 ± 0,33	27,9 ± 2,77	< 0,001
Нормальная МТ*, %	10,9	22,0	< 0,05
Избыточная МТ*, %	41,5	59,3	< 0,05
Ожирение, %	47,6	18,6	= 0,0001
САД***	135,7 ± 19,36	128,2 ± 15,73	< 0,01
ДАД****	83,3 ± 1,12	78,5 ± 11,56	< 0,05

Примечание: *МТ – масса тела; ** ИМТ – индекс массы тела; ***САД – систолическое артериальное давление; ****ДАД – диастолическое артериальное давление.

В исследовании проанализированы данные 206 обследованных, из которых были сформированы две основные группы:

- группа с нарушениями углеводного обмена (НУО), в которую вошли 76 женщин и 71 мужчина ($n = 147$);
- группа лиц без нарушений углеводного обмена – группа контроля, в которую вошли 33 женщины и 26 мужчин ($n = 59$).

В табл. 1 представлены основные характеристики групп обследованных.

При статистическом анализе материала определяли минимальную, максимальную и средние величины выборки, стандартное отклонение и ошибку средней величины. С помощью метода Фишера и с помощью метода χ_2 вычисляли значимость различий между долями с использованием Comparison of proportions calculator (MEDCALC easy-to-use statistical software) [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированы данные по среднему уровню витамина B_{12} в группе контроля, то есть при отсутствии нарушений углеводного обмена ($n = 59$) и в группе нарушений углеводного обмена (НУО), в которую вошли больные СД2 ($n = 123$) и лица с предиабетом ($n = 24$), то есть общее число обследованных в группе НУО было равно 147 (рис. 1). Средний уровень витамина B_{12} в группе контроля ($n = 59$) соста-

вил $401,6 \pm 138,06$ пмоль/л, а в группе НУО ($n = 147$) – $342,1 \pm 133,10$ пмоль/л. Различия между группами статистически значимы ($p < 0,01$), что позволило предположить значение НУО как фактора риска дефицита витамина B_{12} .

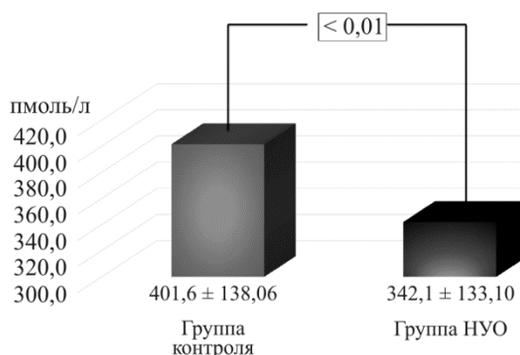


Рис. 1. Средние уровни витамина B_{12} в группе контроля ($n = 59$) и в группе НУО ($n = 147$)

В связи с тем что целевая выборка может не отражать истинного соотношения популяции страдающих от изучаемого заболевания и здоровых [11], было проведено вычисление отношения шансов (Odds ratio) для рассматриваемых факторов:

- фактора наличия НУО (фактор риска);
- фактора отсутствия НУО (фактора протекции).

В табл. 2 представлены данные по частоте встречаемости недостаточности витамина B_{12} в сочетании с наличием или отсутствием НУО.

Таблица 2

Частота встречаемости недостаточности витамина B_{12} при наличии и отсутствии НУО

Нарушения углеводного обмена	Недостаточность витамина B_{12}		Итого
	есть	нет	
Есть	32	115	147
Нет	8	51	59
Итого	40	166	206

Таблица 3

Результаты расчета отношения шансов для фактора наличия НУО

Показатель	Величина
Шанс найти недостаточность витамина В ₁₂ при наличии НУО	0,278
Шанс найти недостаточность витамина В ₁₂ при отсутствии НУО	0,157
Отношение шансов (OR)	1,774
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,430
Нижняя граница 95%-ного доверительного интервала (CI)	0,764
Верхняя граница 95%-ного доверительного интервала (CI)	4,117

Недостаточность витамина В₁₂ сочеталась с наличием НУО в 32 (21,8 %) случаях. В 115 случаях (78,2 %) наличие НУО сочеталось с отсутствием недостаточности витамина В₁₂. В 8 (13,5 %) отсутствовали НУО, но имелась недостаточность витамина В₁₂, в 51 (86,4 %) – отсутствовали как НУО, так и недостаточность витамина В₁₂.

В табл. 3 представлены результаты расчета отношения шансов для фактора «Наличие НУО».

Как видно из данных табл. 3, шанс диагностировать недостаточность витамина В₁₂ при наличии НУО равен 0,278, а недостаточность витамина В₁₂ при отсутствии НУО – 0,157. Отношение шансов (OR) равнялось 1,774 при стандартной ошибке отношения шансов (S) в 0,430. То есть шанс зафиксировать недостаточность витамина В₁₂ при наличии НУО был в 1,774 раза выше, чем шанс найти таковую у людей без НУО. Нижняя граница 95%-ного доверительного интервала (CI) соответствовала 0,764, а верхняя граница – 4,117. Таким образом, отношение шансов не было статистически значимым ($p > 0,05$).

Выводы

Несмотря на наличие статистически значимого снижения уровней витамина В₁₂ в группе НУО ($342,1 \pm 133,10$ и $401,6 \pm$

$138,06$ пмоль/л; $p < 0,01$), а также на большую частоту встречаемости недостаточности витамина В₁₂ в группе НУО (21,8 и 13,5 % соответственно), результаты исследования не позволяют считать наличие НУО фактором риска недостаточности витамина В₁₂.

Библиографический список

1. O'Leary F., Sammmman S. Vitamin B₁₂ in Health and Disease. *Nutrients* 2010; 2: 299–316.
2. Minot G.R., Murphy W.P. Treatment of pernicious anemia by a special diet. *JAMA*. 1926; 87: 470–476.
3. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1934. Nobel Media AB 2018, available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1934/summary/>
4. De Jager J., Kooy A., Lebert P., Wulffele M.G. et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B₁₂ deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: 2181, available at: <https://www.bmj.com/content/bmj/340/bmj.c2181.full.pdf>.
5. Aroda V.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B., Knowler W.C. et al. Long-term metformin use and vitamin B₁₂ deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1754–1761.
6. Azərbaycan Respublikası Endokrinologiya, Diabetologiya və Terapevnik Təlimat

assosiasiyası. Şəkərli diabetin diaqnostikası, profilaktikası və tibbi yardım üzrə standartları. Bakı: Azərđiab nəşriyatı 2017; 134.

7. American Diabetes Assosiation. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41: S1–S159.

8. American Diabetes Assosiation. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42: S1–S193.

9. Brito A., Mujica-Coopman M.F., Olivares M., De Romana D.L. et al. Folate and Vitamin B₁₂ Status in Latin America and the Caribbean: An Update. *Food and Nutrition Bulletin* 2015; 36: S109–S118.

10. Med Calc. Easy-to-use statistical software, available at: https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php.

11. Красько О. Статистический анализ данных в медицинских исследованиях: учеб.-метод. пособие. Минск 2014; 126.

REFERENCES

1. O'Leary F., Sammmann S. Vitamin B₁₂ in Health and Disease. *Nutrients* 2010; 2: 299–316.

2. Minot G.R., Murphy W.P. Treatment of pernicious anemia by a special diet. *JAMA*. 1926; 87: 470-476.

3. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1934. Nobel Media AB 2018, available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1934/summary/>

4. De Jager J., Kooy A., Lebert P., Wulffele M.G. et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B₁₂ deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: 2181, available at:

<https://www.bmj.com/content/bmj/340/bmj.c2181.full.pdf>.

5. Aroda V.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B., Knowler W.C. et al. Long-term metformin use and vitamin B₁₂ deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 1754–1761.

6. Associacija jendokrinologov, diabetologov i terapevtov Azerbajdzhanskoj Respubliki. Diabetes diagnosis, prevention and treatment standards. Baku, 2017; 134 [in Azerbaijani].

7. American Diabetes Assosiation. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41: S1–S159.

8. American Diabetes Assosiation. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42: S1–S193.

9. Brito A., Mujica-Coopman M.F., Olivares M., De Romana D.L. et al. Folate and Vitamin B₁₂ Status in Latin America and the Caribbean: An Update. *Food and Nutrition Bulletin* 2015; 36: S109–S118.

10. Med Calc. Easy-to-use statistical software, available at: https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php.

11. Kras'ko O. Statistical data analysis in medical research. Uchebno-metodicheskoe posobie. Minsk 2014; 126 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 10.05.2020

УДК 616.995.122

DOI: 10.17816/pmj37411-16

УЧАСТИЕ ФЕЛЬДШЕРА В ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ В УСЛОВИЯХ ФЕЛЬДШЕРСКО-АКУШЕРСКОГО ПУНКТА

А.Ю. Горшков, Л.П. Филатова*

Медицинский колледж при Сургутском государственном университете, Россия

PARAMEDIC'S INVOLVEMENT IN TREATMENT AND DIAGNOSIS OF OPISTHORCHIASIS IN CONDITIONS OF PARAMEDICAL AND OBSTETRIC CENTER

A.Yu. Gorshkov, L.P. Filatova*

Medical College, Surgut State University, Russian Federation

Цель. Совершенствование деятельности фельдшера при инвазированности населения *Opisthorchis felineus*. Учитывая, что территория Сургута и Сургутского района относится к гиперэндемичной зоне по описторхозу и в экономическом плане наиболее привлекательна для мигрантов, следует обратить внимание на вопросы, связанные с проведением ранней диагностики и эффективной профилактической работы, направленной на повышение уровня знаний о гельминтозе, фельдшером, особенно в условиях фельдшерско-акушерского пункта.

Совершенствование лечебно-диагностических и профилактических мероприятий, проведение курсов повышения квалификаций для среднего медицинского персонала позволят оптимизировать деятельность фельдшера и снизить риск заражения биогельминтозом населения, проживающего в гиперэндемичной зоне.

Материалы и методы. Обследованы больные с диагнозом описторхоза ($n = 1000$), среди них 518 женщин (52 %) и 482 мужчины (48 %) в работоспособном возрасте (18–69 лет). У всех пациентов данная нозология диагностирована в острой стадии. Достоверность результатов определяли с использованием корреляционных критериев Пирсона и Фишера.

Результаты. Сделано предположение о существовании подобия между антигенами В (III) группой крови с антигенами описторхид. У обладателей В (III) и О (I) группами крови имеется наименьшая устойчивость к паразитозу по сравнению с обладателями других групп крови. Исследование установило, что можно выде-

© Горшков А.Ю., Филатова Л.П., 2020

тел. +7 981 789 82 25

e-mail: artygorshkoff@mail.ru

[Горшков А.Ю. (*контактное лицо) – фельдшер; Филатова Л.П. – преподаватель].

© Gorshkov A.Yu., Filatova L.P., 2020

tel. +7 981 789 82 25

e-mail: artygorshkoff@mail.ru

[Gorshkov A.Yu. (*contact person) – paramedic; Filatova L.P. – Lecturer].

лить наиболее беззащитные – В (III) и О (I) группы крови и наиболее защищенные – А (II) и АВ (IV) группы крови, обладатели которых соответственно чаще и реже всего заражаются гельминтозом.

Выводы. На территории г. Сургута и Сургутского района за последние несколько лет отмечается неблагоприятная эпидемическая ситуация по описторхозу, о чем свидетельствуют высокие показатели зараженности населения за анализируемый период (2017–2019 гг.) и уровень зараженности – 142,5 и 147,7 на 100 тыс. населения соответственно (показатели 2019 г.). Установлена корреляция между группами крови, возрастом и гендерными признаками. Анализ деятельности фельдшера на фельдшерско-акушерском пункте установил необходимость принимать во внимание группы крови при диагностике описторхозной инвазии. Подготовлен тест на определение степени риска зараженности описторхозом.

Ключевые слова. Описторхоз, метациркарии, профилактические мероприятия, инвазированность населения, группы крови, средний медицинский персонал.

Objective. Since the territory of Surgut and Surgut region is an opisthorchiasis hyperendemic zone and economically attractive for migrants, it is important to focus on the questions connected with early diagnosis and effective preventive activities aimed at increase of paramedic's awareness of helminthiasis, especially those working at Paramedical and Obstetric Center.

Enhancement of diagnostic and preventive measures, refresher courses for paramedical personnel will optimize paramedic's activity and reduce the risk for biohelminthosis infestation among the population living in hyperendemic zone. Enhancement of pandemic's activity in case of population infestation with *Opisthorchis felineus*.

Materials and methods. One thousand patients, diagnosed opisthorchiasis were examined: 518 able-bodied women (52 %) and 482 men (48 %) aged 18–69. All the patients had a severe form of opisthorchiasis. Reliability of results was proved using Fisher and Pearson's correlation criteria.

Results. An assumption has been made regarding the existence of similarity between B antigens (III) blood group and opisthorchid antigens. Patients with B (III) and O (I) blood groups are the least resistant to parasitosis in comparison with the persons of other blood groups. The research allowed to distinguish two groups: more vulnerable B (III) and O (I) blood groups and less vulnerable A (II) и AB (IV) blood groups, the owners of which are infected with helminthiasis more often and rarely, respectively.

Conclusions. Epidemic situation regarding opisthorchiasis in Surgut and Surgut region has been unfavorable for the recent several years. It is proved by high infestation of the population during the analyzed period of 2017–2019, i.e. 142.5 and 147.7 per 100 000 population, respectively. Correlation between blood groups, age and gender characteristics was determined. Analysis of paramedic's activity at Paramedical and Obstetric Center showed that blood groups need to be taken into account in diagnosis of opisthorchiasis. The test for estimating risk of opisthorchiasis infestation was prepared.

Keywords. Opisthorchiasis, metacercariae, preventive measures, infestation of population, blood group, antigen.

ВВЕДЕНИЕ

Среда обитания человека способна при определенных условиях оказывать прямое или косвенное, немедленное или отдаленное воздействие на здоровье. Антропогенные и техногенные факторы, употребление некачественного питания приводят к снижению усвоения полноценных продуктов, содержа-

щих белки (строительный материал организма), витаминному голоду и ослаблению иммунитета. Хроническая экологически обусловленная интоксикация повышает восприимчивость организма к инфекционным и паразитарным заболеваниям, среди которых выделяется описторхоз [1, 2].

Описторхоз, гельминтоз поражают гепатопанкреатическую систему, проявляются в

острой и хронической форме, а также на эндемичных территориях, у местных и коренных жителей могут протекать и латентно. Паразитоз вызывает тяжелые осложнения, среди которых выделяют: формы хронического гепатита [3], поражение желчного пузыря и желчных протоков [4], наличие конгломератов в печени [5], желчный перитонит, рак печени и поджелудочной железы [6].

Особое значение в выявлении данной патологии имеет диагностика, которую может осуществлять в силу своих профессиональных компетенций медицинский работник среднего звена – фельдшер, поэтому именно профессиональная деятельность фельдшера играет основную роль в сохранении и укреплении здоровья на догоспитальном этапе.

Таким образом, оптимизация диагностической и лечебно-профилактической работы с населением, составляющим группу «риска» по описторхозу, является особо актуальной и значимой проблемой в практическом здравоохранении.

Цель исследования – совершенствование деятельности фельдшера при инвазивности населения *Opisthorchis felineus*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования проанализированы статистические данные Департамента здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры по г. Сургуту и Сургутскому району об уровне инвазивности описторхозом взрослого населения за период 2017–2019 гг. (рис. 1).

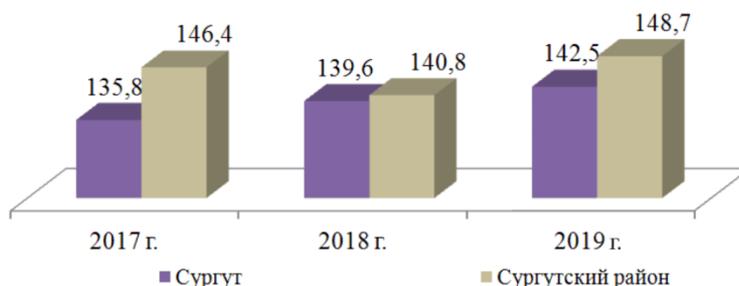


Рис. 1. Гельминтологическая ситуация по описторхозу среди взрослого населения г. Сургута и Сургутского района (2017–2019 гг.), на 100 тыс. населения

Анализ данных показал тенденцию увеличения зараженного населения как по г. Сургуту, так и по Сургутскому району с показателями 142,5 и 147,7 на 100 тыс. населения соответственно (показатели 2019 г.).

Проанализировав полученные данные, обратили особое внимание на групповые антигены крови системы АВО у инвазированных паразитозом. Дальнейшее исследование было направлено на изучение связи степени заражения описторхозом с группами крови системы АВО.

Изучение антигенов системы крови АВО проводилось среди населения, проживающего на территории г. Сургута и Сургутского района, инвазированного описторхозом и госпитализированных на лечение в БУ «Сургутская окружная клиническая больница», в период 2017–2019 гг. Общее количество пациентов с описторхозной патологией составило 1000 человек, среди них 518 женщин (52 %) и 482 мужчины (48 %) в работоспособном возрасте (от 18 до 69 лет).

Пациентов разделили на пять возрастных групп (18–69 лет) в зависимости от гендерных признаков и маркеров крови системы АВО (таблица).

Анализ данных показал, что средний возраст пациентов в зависимости от маркеров крови (система АВО) находится в практически равных пределах в каждой возрастной категории.

Сравнительные данные пациентов с описторхозной инвазией в зависимости от возраста, половой принадлежности и антигенов групп крови системы АВО

Группа обследуемых, <i>n</i> = 1000		Возрастная группа, лет				
		18–29*	30–39*	40–49*	50–59	60–69
0 (I) ¹	Мужчины	39	37	39	23	9
	Женщины	34	45	38	25	11
	Всего	73	82	77	48	20
А (II) ²	Мужчины	35	25	28	7	3
	Женщины	32	32	41	21	6
	Всего	67	57	69	28	9
В (III) ³	Мужчины	54	68	64	24	3
	Женщины	60	57	52	21	7
	Всего	114	125	116	45	10
АВ (IV) ⁴	Мужчины	6	7	8	2	1
	Женщины	11	10	8	3	4
	Всего	17	17	16	5	5

Примечание: * – различие между сравниваемыми группами достоверно на уровне значимости по критерию хи-квадрат Пирсона, $p < 0,05$;

¹ – различие между возрастными группами 50–69 лет достоверно на уровне значимости по критерию Фишера, $p < 0,660$;

² – различие между возрастными группами 50–69 лет достоверно на уровне значимости по критерию Фишера, $p < 0,795$;

³ – различие между возрастными группами 50–69 лет достоверно на уровне значимости по критерию Фишера, $p < 0,295$;

⁴ – различие между возрастными группами 50–69 лет достоверно на уровне значимости по критерию Фишера, $p < 1,000$.

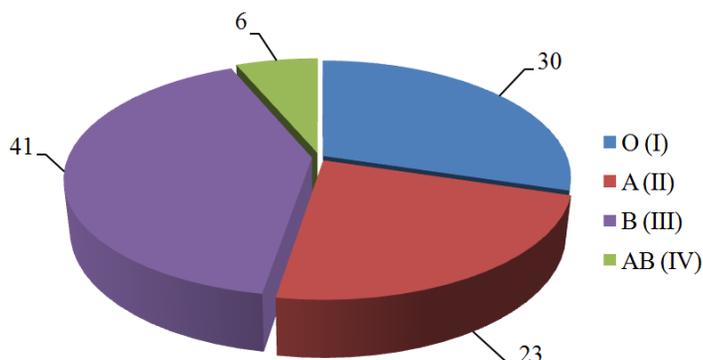


Рис. 2. Уровень инвазированности описторхозом в зависимости от групп крови системы АВО, %

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости зараженных описторхозной инвазией в зависимости от группы крови системы АВО показала, что больные В (III) и О (I) группами крови по сравнению с пациентами, имеющими А (II) и АВ (IV) группы крови, независимо от возраста и гендерных признаков, интенсивнее всего инвазированы описторхозом (рис. 2).

Проведенные исследования групп крови тысячи пациентов с диагнозом В66.0 «Описторхоз» установили существование тесной взаимосвязи между группами крови и паразитарной заболеваемостью. Анализ собственных данных показал зависимость заражения биогельминтозом от групп крови системы АВО, однако групповые антигены крови сами по себе, как правило, не могут определять тяжесть течения патологического процесса, их следует рассматривать в качестве «маркёров» определенных комплексов генетических свойств организма, влияющих на инвазивный процесс.

Анализируя деятельность фельдшера на фельдшерско-акушерских пунктах (поселков Лямино, Сытомино Сургутского района), особое внимание обратили на необходимость расширения участия медицинского работника в оценке источника заражения (анализ биоты водоемов), проведения лабораторной диагностики биологического материала, фиксирования групп крови и применение экспресс-онлайн-тестирования населения «группы риска», что позволит диагностировать на ранних этапах заболевание и обеспечит своевременное лечение, предупреждение развития осложнений со стороны печени, поджелудочной железы (рис. 3). А грамотно организованная профилактическая работа, включающая гигиеническое воспитание,

культуру приготовления пищи из речной рыбы семейства карповых (*Cyprinidae*) будет способствовать снижению уровня заражения метазеркариями описторхид и повышению качества жизни населения, проживающего на эндемичной территории.



Рис. 3. Qr-code для перехода на страницу экспресс-тестирования на определение риска заражения описторхозом

ВЫВОДЫ

1. На территории г. Сургута и Сургутского района за последние несколько лет отмечается неблагоприятная эпидемическая ситуация по описторхозу, о чем свидетельствуют высокие показатели зараженности населения за анализируемый период (2017–2019 гг.) с уровнем зараженности 142,5 и 147,7 на 100 тыс. населения соответственно (показатели 2019 г.).

2. Установлена корреляция между группами крови, независимо от возраста и гендерных признаков.

3. Анализ деятельности фельдшера на фельдшерско-акушерских пунктах установил необходимость расширения функций медицинского работника при оценке источника заражения, а при диагностике гельминтоза следует учитывать групповую принадлежность крови по системе АВО.

4. Подготовлен тест на определение степени риска зараженности описторхозом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беэр С.А. Биология возбудителя описторхоза. М.: Товарищество научных изданий КМК 2005; 336.
2. Гориков А.Ю., Филатова Л.П. Деятельность медицинского работника среднего звена по профилактике заражения *Opisthorchis felineus* населения, проживающего на территории г. Сургута и Сургутского района. Национальное достояние России: тезисы докладов XIII Всерос. конкурса достижений талантливой молодежи (27–29 марта 2019 г., Москва). М. 2019; 460–462.
3. Гузеева Т.М. Актуальные проблемы паразитарной заболеваемости в Российской Федерации. Актуальные аспекты паразитарных заболеваний в современный период: тезисы докладов Всероссийской конференции (25–26 сентября 2013 г., Тюмень). Тюмень 2013; 41–44.
4. Озерецковская Н.Н., Зальнова Н.С., Тумольская Н.И. Клиника и лечение гельминтозов. Л.: Медицина: Ленингр. отд-ние 1984; 184.
5. Пальцев А.И. Хронический описторхоз с позиций системного подхода. Клиника, диагностика, патоморфоз, лечение. Российский медицинский журнал 2005; 2: 3–7.
6. Николаева Н.Н., Николаева Л.Н., Гигилева Н.П. Описторхоз (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение). Врач 2005; 7: 17–21.
2. Gorsbkov A.Y., Filatova L.P. The nursing staff work on prevention of *Opisthorchis felineus* contagion among the population in the city and region of Surgut. Nacional'noe dostojanie Rossii: tezisy докладов XIII Vserossijskogo konkursa dostizhenij talantlivoj molodezhi; 2019 Mar 27–29. Moscow 2019; 460–462 (in Russian).
3. Guzeeva T.M. Actual problems of parasitic morbidity in the Russian Federation. Aktual'nye aspekty parazitarnyh zabojevanij v sovremennyj period: tezisy докладов Vserossijskoj konferencii, 2013 Sept 25–26. Tjumen' 2013; 41–44 (in Russian).
4. Ozereckovskaja N.N., Zal'nova N.S., Tumol'skaja N.I. Clinic and treatment of helminthiasis. Leningrad: Medicina, Leningradskoe otdelenie; Serija: Biblioteka praktikujushhego vracha 1984; 184 (in Russian).
5. Pal'cev A.I. Chronic Opisthorchiasis from the point of view of a systems approach. Clinic, diagnosis, pathomorphosis, treatment. Rossijskij medicinskij zbornal 2005; 2: 3–7 (in Russian).
6. Nikolaeva N.N., Nikolaeva L.N., Gigileva N.P. Opisthorchiasis (epidemiology, clinic, diagnosis, treatment). Vrach 2005; 7: 17–21 (in Russian).

REFERENCES

1. Bejer S.A. Biology of the agent of opisthorchiasis. Moscow: Tovarishhestvo nauchnyh izdanij KMK 2005 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 01.06.2020

УДК 615.224.03:616.1-007.271].036.8

DOI: 10.17816/pmj37417-25

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА АНГИОДИСТОНИИ И ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

*Н.Н. Малютина, А.Ф. Болотова, Р.Б. Еремеев, Д.Ю. Соснин**

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF THIOCTIC ACID USE IN COMBINED THERAPY OF ANGIODISTONIA AND POLYNEUROPATHY SYNDROME

*N.N. Malyutina, A.F. Bolotova, R.B. Ereemeev, D.Yu. Sosnin**

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучение эффективности препарата тиоктовой кислоты в сочетании со стандартной терапией у пациентов с ангиодистоническим синдромом и вегетативно-сенсорной полинейропатией конечностей, обусловленных воздействием общей вибрации.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование двух групп больных вибрационной болезнью: основной ($n = 30$) и группы сравнения ($n = 30$). Все больные получали стандартную терапию, пациенты основной группы дополнительно получали терапию препаратом октолипенем (300 мг *per os* два раза в сутки).

Результаты. Анкетирование и объективное обследование пациентов не установили возникновения каких-либо побочных эффектов при включении препарата тиоктовой кислоты в терапию. Данные анкетирования доказали статистически значимые различия в оценке болевого синдрома в покое и при

© Малютина Н.Н., Болотова А.Ф., Еремеев Р.Б., Соснин Д.Ю., 2020

тел. +7 (342) 230 42 01

e-mail: sosnin_dm@mail.ru

[Малютина Н.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии №2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики; Болотова А.Ф. – врач-профпатолог Пермского центра профпатологии; Еремеев Р.Б. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии №2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики; Соснин Д.Ю. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии №2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики].

© Malyutina N.N., Bolotova A.F., Ereemeev R.B., Sosnin D.Yu., 2020

tel. +7 (342) 230 42 01

e-mail: sosnin_dm@mail.ru

[Malyutina N.N. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Faculty Therapy №2, Professional Pathology and Clinical Laboratory Diagnosis; Bolotova A.F. – professional pathologist, Perm Center of Professional Pathology; Ereemeev R.B. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Therapy №2, Professional Pathology and Clinical Laboratory Diagnosis; Sosnin D.Yu. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy №2, Professional Pathology and Clinical Laboratory Diagnosis].

возникновении ночных болей ($p = 0,022$). В то же время при оценке выраженности парестезий статистически значимого различия между группами не обнаружено ($p = 0,5536$).

Терапия сопровождалась нормализацией антиоксидантного статуса (АОС) в обеих группах: в основной группе медиана АОС увеличилась в 1,342 раза, а в группе сравнения – в 1,267 раза. Включение в проводимую терапию препарата тиоктовой кислоты сопровождалось статистически достоверным увеличением АОС не только с исходными данными ($p < 0,00001$), но и в сравнении с результатами лечения пациентов группы сравнения ($p = 0,0387$). Данные реовазографического исследования также свидетельствовали о большей эффективности терапии при дополнительном включении в нее препарата тиоктовой кислоты.

Выводы. Таким образом, полученные данные обосновывают целесообразность и эффективность использования препарата тиоктовой кислоты в терапии синдромов ангиодистонии и полинейропатии.

Ключевые слова. Вибрационная болезнь, тиоктовая кислота, полинейропатия, ангиодистония.

Objective. The aim of the study was to investigate the effectiveness of the preparation of thioctic acid combined with standard therapy among patients with angiodystonic syndrome and vegetative-sensory polyneuropathy of the extremities due to the influence of general vibration.

Materials and methods. A prospective randomized study of two groups of patients with vibration disease was conducted: the main group ($n = 30$) and the comparison group ($n = 30$). All patients received standard therapy, while the main group received additional therapy with octolipen (300 mg per os 2 times a day).

Results. The results of questionnaires and objective examination of patients did not establish the occurrence of any side effects when including the drug in the therapy. The survey data proved statistically significant differences in the assessment of pain syndrome at rest and in the occurrence of night pains ($p = 0.022$). At the same time, when assessing the severity of paresthesia, no statistically significant difference was found between the groups ($p = 0.5536$). The therapy was accompanied by normalization of the antioxidant status (AOS) in both groups: in the main group, the median AOS increased by 1.342 times and in the comparison group – by 1.267 times. In the statistical evaluation, the inclusion of thioctic acid in the treatment was accompanied by a statistically significant increase in the AOS not only with the initial data ($p < 0.00001$), but also in comparison with the results of treatment of patients in the comparison group ($p = 0.0387$). The data from the reovasographic study also showed that the therapy was more effective with additional inclusion of thioctic acid drug to it.

Conclusions. Thus, the data obtained justify the feasibility and effectiveness of using thioctic acid preparation in the treatment of angiodystonia and polyneuropathy syndromes.

Keywords. Vibration disease, thioctic acid, polyneuropathy, angiodystonia.

Механические колебания оказывают различное воздействие на живой организм. В ряде работ указывается на положительный эффект кратковременного локального механического воздействия на органы и ткани, что является обоснованием патогенетического воздействия массажа при ряде заболеваний [1, 2]. Однако длительное воздействие механических колебаний чаще оказывает негативное воздействие на организм человека [1]. Следует учесть, что работники ряда

специальностей, часто подвергаются воздействию механических колебаний [3, 4]. Их воздействие может вести к развитию профессионального заболевания – вибрационной болезни [1, 4, 5].

Вибрационная болезнь представляет собой профессиональное заболевание, отличающееся полиморфностью клинической симптоматики и особенностями течения [1, 4, 5]. Основным этиологическим фактором этой болезни является производствен-

ная вибрация. Значительную роль в ее развитии играют также сопутствующие профессиональные факторы: шум, охлаждение, значительное статическое напряжение мышц плеча, плечевого пояса, спины, икроножных мышц, вынужденное положение тела, которые могут способствовать более быстрому развитию патологического процесса и обусловить особенности клинической картины. Основными клиническими синдромами, формирующимися при воздействии механических колебаний, являются ангиодистонический и полинейропатический синдромы, которые отягощают друг друга. Именно их сочетание и выраженность обуславливают тяжесть нарушения микроциркуляции и трофики тканей, подвергающихся воздействию механических колебаний [5].

Значительная роль в патогенезе указанных нарушений отводится интенсификации процессов свободнорадикального окисления [6]. Окислительный стресс является неотъемлемым патогенетическим компонентом развития многих процессов, в том числе и профессиональных заболеваний [6, 7]. Ранее нами было показано накопление в сыворотке крови окислительно модифицированных белков на фоне снижения антиоксидантного статуса [8], что позволяет патогенетически обосновать эффективность включения в комплексную терапию вибрационной болезни препаратов с антиоксидантным действием [9, 10].

Тиоктовая, или альфа-липоевая, кислота (1,2-дителилан-3-пентановая кислота) более 40 лет используется в медицине, преимущественно для лечения диабетической нейропатии [10, 11]. Альфа-липоевая кислота и ее лекарственная форма октолипен (октолипен 600) является мощным природным антиоксидантом, причем восстановленная форма липоата обла-

дает выраженным антиоксидантным действием, по сравнению с ее окисленной формой и другими формами [12, 13].

Представляется закономерным и обоснованным выполнение исследования эффективности такой терапии у пациентов с ангиодистоническим синдромом, вызванным воздействием механических колебаний.

Цель исследования – изучить эффективность препарата тиоктовой кислоты в сочетании со стандартной терапией у пациентов с ангиодистоническим синдромом и вегетативно-сенсорной полинейропатией конечностей, обусловленных воздействием механической вибрации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное рандомизированное исследование. Работа осуществлена на базе кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера и Пермской краевой клинической больницы, в состав которой входит Пермский краевой центр профпатологии.

Критерием включения пациентов в исследование являлся диагноз вибрационной болезни с ангиодистоническим синдромом и вегетативно-сенсорной полинейропатией.

Критериями исключения были тяжелые формы сердечно-сосудистой патологии, алкогольная болезнь, сахарный диабет, наличие других профессиональных заболеваний.

В исследование включено 60 человек в возрасте $56,2 \pm 1,4$ г., пациенты с первой и второй степенью вибрационной болезни от воздействия общей вибрации, которые были случайным образом разделены на две группы по 30 человек каждая: основную (1-я группу) ($n = 30$) и группу сравнения

(2-я группа) ($n = 30$) (табл. 1). Все пациенты подписали информированное согласие об участии в исследовании.

При оценке условий труда установлено, что все обследованные работники подвергались воздействию общей вибрации, превышающей предельно допустимый уровень (ПДУ) на 6–8 дБ, производственного шума, превышающего ПДУ на 2–8 дБА, пониженной температуры воздуха (+6° ... +12 °С). Контингент лиц представлен водителями (машинистами) большегрузной и сельскохозяйственной техники, связан со значительными мышечными нагрузками и, по данным эргономического анализа и физиологических исследований, отнесен к категории тяжелого труда (класс 3, степень вредности 2). Общая

оценка условий труда – класс условий труда вредный (3) со степенью вредности 2–3. Все пациенты были трудоспособны и имели профессиональный стаж от 10 до 25 лет (средний 15 лет). Все пациенты получали стандартную комплексную терапию, включавшую препараты никотиновой кислоты, витамины группы В и антиагрегационную терапию курантилом. Кроме того, пациенты основной группы дополнительно получали препарат тиоктовой кислоты – октолипен (ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарм», Россия). Препарат принимался *per os* в дозе 300 мг за 30 мин до приема пищи два раза в сутки, таким образом суточная дозировка составила 600 мг/сут.

Таблица 1

Характеристика обследованных

Параметр	Основная группа	Группа сравнения
Количество обследованных	30	30
Пол	Мужчины	Мужчины
Возраст, лет	$54,3 \pm 8,7$ 53,5 (47 ; 63)	$53,1 \pm 10,6$ 52,6 (44 ; 65)
	41 – 68	40 – 67
p (U -критерий Манна – Уитни)	$p = 0,247$	

Примечание: в числителе: среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), в знаменателе: медиана и интерквартильный диапазон (Me ; 25 % квартиль – 75 % квартиль), под дробью min – max результаты.

Обследование участников выполнялось перед лечением и после него. Применялись следующие субъективные и объективные методы исследования. Субъективная оценка проводилась путем анкетирования по жалобам до и после проведенной терапии.

Критерии оценки эффективности были следующими:

– отличный результат: снижение в неделю частоты приступов побеления пальцев

рук при охлаждении: уменьшение на 55 % или до полного исчезновения, уменьшение болей в конечностях в покое, увеличение мышечной силы рук, уменьшение или исчезновение явлений парестезии, восстановление показателей реовазографии на 75–85 %, отрицательная холодовая проба;

– хороший результат: снижение в неделю частоты приступов побеления пальцев рук при охлаждении на 35 %, уменьшение

болей в конечностях в покое на 38 %, увеличение мышечной силы рук, уменьшение явлений парестезии, восстановление показателей реовазографии на 55–75 %;

– удовлетворительный результат: снижение в неделю частоты приступов побеления пальцев рук при охлаждении на 20 %, уменьшение болей в конечностях в покое, увеличение мышечной силы рук, уменьшение парестезии на 15 %, восстановление показателей реовазографии на 30–40 %, положительная холодовая проба;

– неудовлетворительный результат: отсутствие снижения частоты приступов побеления пальцев рук при охлаждении, состояние конечностей без изменений или хуже, чем до лечения, отсутствие изменений показателей реовазографии.

Учитывая, что препараты липоевой кислоты характеризуются выраженными антиоксидантными эффектами, оценивали общий антиоксидантный статус (ОАС) сыворотки крови с помощью тест-системы «Общий антиоксидантный статус – Ново», разработанной сотрудниками компании ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Изменение оптической плотности растворов регистрировали на полуавтоматическом фотометре Clima MC-15 (RAL, Испания).

Кроме того, оценивали состояние периферической гемодинамики и проводящей

функции периферических нервов. Реовазографию выполняли на 6-канальном нейрореокартографе - 01 МБН (Россия). Стимуляционную электронейромиографию (ЭНМГ) исследовали на нейромиографе МБН (Россия).

Обработка полученных данных проводилась с использованием специализированного пакета Statistica v 7.0 (StatSoft, США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), стандартную ошибку средней (m), медиану (Me) и интерквартильный диапазон (25–75%-ный процентиль), а также минимальное (min) и максимальное (max) значения. Полученные результаты оценивались с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения двух независимых выборок использовали U -критерий Манна – Уитни. Анализ частотного распределения признаков оценивали с использованием хи-квадрата. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) принималась величина уровня статистической значимости, равная или меньшая 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты субъективной оценки обследованными эффективности проведенного лечения представлены в табл. 2.

Таблица 2

Субъективная оценка эффективности терапии

Результат после проведения терапии	Интенсивность болей в покое				Возникновение болей ночью				Выраженность парестезий			
	1-я группа		2-я группа		1-я группа		2-я группа		1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отличный	15	50	9	30	15	50	7	23,3	0	0	0	0
Хороший	9	30	9	30	12	40	11	36,7	0	0	0	0
Удовлетворительный	4	13,3	10	33,3	2	6,7	6	20	3	10	2	6,7
Неудовлетворительный	2	6,7	2	6,7	1	3,3	6	20,0	27	90,0	28	93,4

Примечание: 1-я – основная группа; 2-я – группа сравнения.

Установлены статистически значимые различия между основной и группой сравнения в результатах субъективной оценки болевого синдрома в покое и при возникновении ночных болей. Частота отличных и хороших результатов при субъективной оценке статистически значимо превысила количество удовлетворительных и неудовлетворительных результатов (*Cb-square*; $p = 0,022$). В то же время при оценке выраженности парестезий статистически значимого различия между группами не обнаружено ($p = 0,5536$).

Полученные данные совпадают с выводами других авторов [14].

Таким образом, использование препарата тиоктовой кислоты как дополнение к стандартной комбинированной терапии улучшает самочувствие пациентов, уменьшая выраженность болевого синдрома. В то же время выраженность проявлений парестезий статистически значимо не изменяется.

Развитие вибрационной болезни протекает на фоне снижения ОАС, коррелирующего со степенью тяжести вибрационной болезни [15]. Первичные данные о изменении ОАС на фоне проводимой терапии представлены в табл. 3.

Таблица 3

Общий антиоксидантный статус (ОАС) у пациентов с вибрационной болезнью

Параметр	Основная группа, $n = 30$		Группа сравнения, $n = 30$	
	исходные данные	после проведения терапии	исходные данные	после проведения терапии
Число обследованных	30	30	30	30
АОС, ммоль/л	$1,074 \pm 0,214$ 1,05 (0,93;1,25)	$1,423 \pm 0,219^*$ 1,379 (1,28;1,47)	$1,068 \pm 0,233$ 1,03 (0,92;1,21)	$1,356 \pm 0,225^*$ 1,305 (1,18;1,35)
	0,68–1,67	0,75–1,61	0,71–1,66	0,76–1,72

Примечание: в числителе: среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), в знаменателе: медиана и интерквартильный диапазон (Me ; 25 % квартиль – 75 % квартиль), под дробью min – max результаты.

Группы обследованных статистически достоверно не различались по исходному уровню ОАС ($p = 0,264$). Терапия сопровождалась увеличением ОАС сыворотки крови в обеих группах: в основной группе медиана ОАС увеличилась в 1,342 раза а в группе сравнения – в 1,267. При статистической оценке включение в проводимую терапию препарата тиоктовой кислоты сопровождалось статистически достоверным увеличением ОАС не только по сравнению с исходными данными ($p < 0,00001$), но и в соотношении с результатами лечения пациентов группы сравнения ($p = 0,0417$).

Таким образом, комплексная терапия вибрационной болезни сопровождается нормализацией ОАС. Введение в комплексную терапию препарата статистически более эффективно нормализует ОАС в сравнении со стандартной комплексной терапией.

Показатели реовазографии указывали на нарушение тканевого кровотока у пациентов с вибрационной болезнью, развитием комплексной (сочетанием сенсорной и моторной) нейропатии дистальных отделов конечностей. Это проявилось симметричным поражением как верхних, так и нижних конечностей больных. Основным объектив-

ным проявлением таких нарушений стало изменение показателей скорости возбуждения, распространяющегося по нервам. У обследованных по данным стимуляционной электромиографии отмечено снижение амплитуды М-сигнала и скорости распространения по сенсорным аксонам.

Проведение лечения по результатам исследования реовазографии улучшило показатели периферического кровообращения. Позитивные изменения были более выражены в основной группе по отношению к данным группы сравнения.

Показатели медианы систолической амплитуды статистически достоверно увеличились в сравнении с исходными: в основной группе в 1,12 раза ($p = 0,0005$), а в группе сравнения – в 1,07 раза ($p = 0,003274$). Данное увеличение являлось статистически достоверными при расчетах с использованием критерия Вилкоксона. При этом достигнутые значения данного показателя статистически значимо различались между группами ($p = 0,003716$).

Анализ данных реовазографического исследования после проведенного лечения показал, что достоверно более низкая диастолическая амплитуда пульсовой волны ($0,026 \pm 0,0017$ Ом) и средняя скорость ($0,6 \pm 0,03$ Ом/с) отмечались у больных во 2-й группе, чем в 1-й, что подтверждает эффективность введения в комплексную терапию таких больных препаратов тиоктовой кислоты (октолипен).

Выводы

За время исследования ни у одного пациента не было отмечено никаких побочных эффектов, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата октолипена. Проведенные исследования обосновывают

включение препарата тиоктовой кислоты в комплексную терапию ангиодистонического синдрома и вегетативно-сенсорной полинейропатии конечностей, обусловленных воздействием общей вибрацией. Использование октолипена в суточной дозировке 600 мг/сут, применяемого *per os* в составе комплексной терапии в течение 14 дней, сопровождается субъективным улучшением самочувствия и снижением частоты жалоб пациентов, приводит к стойкому уменьшению рецидивов болевого синдрома в конечностях, снижению частоты приступов ангиоспазма, увеличивая эффект терапии в целом. Эффект проводимой терапии проявляется возрастанием сниженного ОАС и сопровождается положительными сдвигами показателей сосудистого тонуса, кровенаполнения и венозного оттока, уменьшает проявления нейропатии.

Библиографический список

1. *Измеров И.Ф.* Профессиональная патология: национальное руководство. Под ред. И.Ф. Измерова. М.: ГЭОТАР-Медиа 2011; 784.
2. *Бирюков А., Власова Н.А., Левашов П.Н.* Лечебный массаж в сочетании с физическими средствами лечения. Лечебная физкультура и спортивная медицина 2013; 3 (111): 10–14.
3. *Малютин Н.Н., Еремеев Р.Б.* Проблемы сохранения здоровья работающего населения. Бюллетень Научного совета «Медико-экологические проблемы работающих» 2003; 1: 18.
4. *Грацианская Л.Н., Элькин М.А.* Профессиональные заболевания конечностей от функционального перенапряжения. Л. 1984; 48–49.
5. *Бабанов С.А., Татаровская Н.А.* Вибрационная болезнь: современное понимание.

Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии 2013; 8: 51–63.

6. *Смирнова Е.Л., Потеряева Е.Л., Никифорова Н.Г.* Индивидуальные особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у лиц с вибрационной болезнью в послеконтактном периоде. Медицина труда и промышленная экология 2018; 8: 36–40.

7. *Lino-dos-Santos-Franco A., Correa-Costa M., Durão A.C., de Oliveira A.P., Breithaupt-Faloppa A.C., Bertoni Jde A., Oliveira-Filho R.M., Câmara N.O., Marcourakis T., Tavares-de-Lima W.* Formaldehyde induces lung inflammation by an oxidant and antioxidant enzymes mediated mechanism in the lung tissue. Toxicol Lett 2011; 207 (3): 278–285.

8. *Малютина Н.Н., Соснин Д.Ю., Болотова А.Ф.* Уровень окислительно-модифицированных белков у больных вибрационной болезнью. Медицина труда и промышленная экология 2019; 59 (9): 688.

9. *Гоголева О.И., Малютина Н.Н.* Современные вопросы фармакотерапии экологически и производственно обусловленных заболеваний человека. Пермский медицинский журнал 1998; 4: 48.

10. *Шилов В.В., Никонова С.М., Лашина Е.Л.* Опыт применения антиоксидантов в комплексной терапии у пациентов с вибрационной болезнью. Медицина труда 2015; 2: 18–22.

11. *El-Nahas M.R., Elkannishy G., Abdelbafez H., Elkhamisy E.T., El-Sebrauy A.A.* Oral Alpha Lipoic Acid Treatment for Symptomatic Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Study. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2020; 10.

12. *Pieralice S., Vari R., Minutolo A., Maurizi A.R., Fioriti E., Napoli N., Pozzilli P., Manfredini S., Maddaloni E.* Biomarkers of response to alpha-

lipoic acid ± palmitoiletanolamide treatment in patients with diabetes and symptoms of peripheral neuropathy. Endocrine 2019; 66 (2): 178–184.

13. *Won J.C., Kwon H.S., Moon S.S., Chun S.W., Kim C.H., Park I.B., Kim I.J., Lee J., Cha B.Y., Park T.S.* γ -Linolenic Acid versus α -Lipoic Acid for Treating Painful Diabetic Neuropathy in Adults: A 12-Week, Double-Placebo, Randomized, Noninferiority Trial. Diabetes Metab J 2019; 10.

14. *Артамонова В.Г., Лашина Е.Л.* Применение препарата тиолепта (тиоктовая кислота) в комбинированной терапии вибрационной болезни. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011; 1: 78–81.

15. *Малютина Н.Н., Болотова А.Ф., Еремеев Р.Б., Гильманов А.Ж., Соснин Д.Ю.* Антиоксидантный статус крови пациентов с вибрационной болезнью. Медицина труда и промышленная экология 2019; 59 (12): 978–982.

REFERENCES

1. *Izmerov I.F.* Occupational pathology: national guidelines. Ed. I.F. Izmerova. Moscow: GEOTAR-Media 2011; 784 (in Russian).

2. *Biryukov A., Vlasova N.A., Levashev P.N.* Therapeutic massage combined with physical means of treatment. *Lechebnaya fizkultura i sportivnaya meditsina* 2013; 3 (111): 10–14 (in Russian).

3. *Malyutina N.N., Eremeev R.B.* Problems of preserving the health of the working population. *Byulleten' Nauchnogo soveta «Mediko-ekologicheskie problemy rabotayushchikh»*. 2003; 1: 18 (in Russian).

4. *Gratsianskaya L.N., El'kin M.A.* Occupational diseases of the extremities from functional overstrain. Leningrad 1984 (in Russian).

5. *Babanov S.A., Tatarovskaya N.A.* Vibration disease: a modern understanding. *Vestnik*

neurologii, psikiatrii i neyrokhirurgii 2013; 8: 51–63 (in Russian).

6. Smirnova E.L., Poteriaeva E.L., Nikiforova N.G. Individual features of lipid peroxidation and antioxidant defence in patients with vibration disease during post-contact period. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* 2010; (8): 36–40 (in Russian).

7. Lino-dos-Santos-Franco A., Correa-Costa M., Durão A.C., de Oliveira A.P., Breithaupt-Faloppa A.C., Bertoni Jde A., Oliveira-Filho R.M., Câmara N.O., Marcourakis T., Tavares-de-Lima W. Formaldehyde induces lung inflammation by an oxidant and antioxidant enzymes mediated mechanism in the lung tissue. *Toxicol Lett* 2011; 207 (3): 278–285.

8. Malyutina N.N., Sosnin D.Yu., Bolotova A.F. The level of redox-modified proteins in patients with vibration disease *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* 2019; 59 (9): 688 (in Russian).

9. Gogoleva O.I., Malyutina N.N. Modern issues of pharmacotherapy of environmentally and industrial-related human diseases. *Permskii meditsinskii zhurnal* 1998; 4: 48 (in Russian).

10. Shilov V.V., Nikonova S.M., Lashina E.L. Experience in the use of antioxidants in complex therapy in patients with vibration disease. *Meditsina truda* 2015; 2: 18–22 (in Russian).

11. El-Nabas M.R., Elkamishy G., Abdelhafez H., Elkhamsy E.T., El-Sebrawy A.A. Oral Alpha Lipoic Acid Treatment for Symptomatic Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled

Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020; 10.

12. Peralice S., Vari R., Minutolo A., Maurizi A.R., Fioriti E., Napoli N., Pozzilli P., Manfredini S., Maddaloni E. Biomarkers of response to alpha-lipoic acid ± palmitoiletanolamide treatment in patients with diabetes and symptoms of peripheral neuropathy. *Endocrine* 2019; 66 (2): 178–184.

13. Won J.C., Kwon H.S., Moon S.S., Chun S.W., Kim C.H., Park I.B., Kim I.J., Lee J., Cha B.Y., Park T.S. γ -Linolenic Acid versus α -Lipoic Acid for Treating Painful Diabetic Neuropathy in Adults: A 12-Week, Double-Placebo, Randomized, Noninferiority Trial. *Diabetes Metab J* 2019; 10.

14. Artamonova V.G., Lashina E.L. The use of the drug thiolepta (thioctic acid) in the combined therapy of vibration disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2011; 1: 78–81 (in Russian).

15. Malyutina N.N., Bolotova A.F., Ereemeev R.B., Gil'manov A.Zh., Sosnin D.Yu. Antioxidant status of the blood of patients with vibration disease. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya* 2019; 59 (12): 978–982 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 19.05.2020

УДК 616.69-008.64-008.8-07:577.175.85]-078

DOI: 10.17816/pmj7426-35

СОДЕРЖАНИЕ NT-PROBNP В СЕМЕННОЙ ПЛАЗМЕ ЭЯКУЛЯТА В НОРМЕ И ПРИ ОЛИГОЗООАСТЕНОСПЕРМИИ

Д.Ю. Соснин^{1}, К.Р. Галькович^{2,3}, А.В. Кривцов^{1,4}*

¹Пермский государственный медицинский университет

имени академика Е.А. Вагнера,

²ООО «МедГарант», г. Пермь,

³Пермский институт повышения квалификации работников
здравоохранения,

⁴Лаборатория иммуногенетики Федерального научного центра медико-профилактических
технологий управления рисками здоровью населения, г. Пермь, Россия

NT-PROBNP CONTENT IN SEMINAL PLASMA OF EJACULATE IN NORMAL CONDITIONS AND IN OLIGOZOOASTENOSPERMIA

D.Yu. Sosnin^{1}, K.R. Galkovich^{2,3}, A.V. Krivtsov^{1,4}*

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Ltd "MedGarant", Perm,

³Perm Institute of Healthcare Workers Advanced Training,

⁴Laboratory of Immunogenetics of Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk
Management Technologies, Perm, Russian Federation

Цель. Исследовать концентрацию NT-proBNP в образцах эякулята здоровых мужчин и пациентов с олигозооастеноспермией.

Материалы и методы. В исследование были включены 52 мужчины репродуктивного возраста ($34,4 \pm 3,9$ г). Основную группу ($n = 18$) составили мужчины со сниженной фертильностью эякулята, в группу сравнения ($n = 34$) вошли мужчины с нормальными показателями концентрации и общего содержания сперматозоидов. В семенной плазме исследовали концентрацию NT-proBNP методом твердофазного ИФА с использованием тест-системы «NT-proBNP – ИФА – БЕСТ» (А-9102) («Вектор-Бест», Россия).

© Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Кривцов А.В., 2020

тел. +7 902 800 33 23

e-mail: sosnin_dm@mail.ru

[Соснин Д.Ю. (контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии №2, профессиональных заболеваний и клинической лабораторной диагностики; Галькович К.Р. – кандидат медицинских наук, врач-уролог; Кривцов А.В. – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммуногенетики].

© Sosnin D.Yu., Galkovich K.R., Krivtsov A.V., 2020

tel. +7 902 800 33 23

e-mail: sosnin_dm@mail.ru

[Sosnin D.Yu. (contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy №2, Professional Diseases and Clinical Laboratory Diagnostics; Galkovich K.R. – Candidate of Medical Sciences, urologist; Krivtsov A.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of Laboratory of Immunogenetics].

Результаты. Среднее значение содержания NT-proBNP в эякуляте ($n = 52$) составило 29,498 пг/мл, медиана концентрации 2,860 пг/мл, и характеризовалось высокой вариабельностью. В 62 % (32 из 52) исследованных образцов семенной плазмы значение NT-proBNP было ниже 20 пг/мл. Частота образцов с таким низким содержанием NT-proBNP статистически значимо не различалась между группами. В основной группе число таких образцов составило 44 % (8 образцов из 18), а в группе сравнения – 65 % (12 образцов из 34).

Выводы. При сравнении содержания NT-proBNP в семенной плазме между группами не обнаружено статистически значимых различий. Анализ корреляционных отношений между показателями концентрации и количеством сперматозоидов в эякуляте и содержанием NT-proBNP также не выявил статистически значимой зависимости. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение возможной роли натрийуретических пептидов в фертильности человека.

Ключевые слова. Мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP, эякулят, семенная плазма, олигозооастеноспермия, мужское бесплодие.

Objective. To investigate the NT-proBNP concentration in ejaculate samples from healthy men and men with oligozoostenospermia.

Materials and methods. The study included 52 men of reproductive age (34.4 ± 3.9 years). The main group ($n = 18$) consisted of men with reduced ejaculate fertility, the comparison group ($n = 34$) consisted of men with normal levels of concentration and total sperm count. In seminal plasma, the concentration of NT-proBNP was investigated by solid-phase ELISA using the NT-proBNP-ELISA-BEST test system (A-9102) (Vector-Best, Russia).

Results. The mean value of NT-proBNP content in the ejaculate ($n = 52$) was 29.498 pg / ml, the median concentration was 2.860 pg / ml and was characterized by high variability. In 62% (32 of 52) of the tested seminal plasma samples, the NT-proBNP value was below 20 pg / ml. The frequency of samples with such a low NT-proBNP content did not differ statistically significantly between the groups. In the main group, the number of such samples was 44 % (8 samples out of 18), and in the comparison group, 65 % (12 samples out of 34).

Conclusions. When comparing the content of NT-proBNP in seminal plasma, no statistically significant differences were found between the groups. An analysis of the correlation between the concentration and the number of sperm in the ejaculate and the NT-proBNP content also did not reveal a statistically significant relationship. The possible role of natriuretic peptides in human fertility is discussed.

Keywords. Brain natriuretic peptide, NT-proBNP, ejaculate, seminal plasma, oligozoostenospermia, male infertility.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре бесплодия семейных пар, инфертильность, обусловленная так называемым «мужским фактором», составляет примерно 40 % [1, 2]. Современное развитие вспомогательных репродуктивных технологий позволяет даже мужчинам с выраженным нарушением сперматогенеза становиться отцами [3].

Важную роль в определении причины бесплодия при обследовании семейной пары играет диагностика органических нарушений со стороны репродуктивных органов у мужчины. Сбор анамнеза, физикальное обследование и использование визуализирующих методов (УЗИ, КТ, МРТ) позволяет диагностировать

ряд заболеваний, влияющих на фертильность мужского населения [4, 5]. Однако наиболее важная роль в установлении роли «мужского фактора» принадлежит исследованию эякулята [6]. В литературе описана взаимосвязь изменений белкового спектра эякулята с функционально-морфологическими характеристиками сперматозоидов [7–9]. Представляется перспективным поиск компонентов семенной плазмы, которые могут рассматриваться как диагностически значимые маркеры нарушений сперматогенеза и заболеваний органов мужской репродуктивной системы. Среди возможных маркеров интерес представляют белки сыворотки крови, для которых созданы хорошо охарактеризованные тест-системы. Так, в

клинико-диагностических лабораториях широко исследуется метаболит, формирующийся в ходе процессинга молекулы мозгового натрийуретического пептида (BNP), так называемый (NT-proBNP). В практике КДЛ определение его концентрации широко используется как показатель, характеризующий тяжесть сердечной недостаточности [10, 11]. Кроме того, в последние годы этот белок обнаружен не только в сыворотке крови, но и в других биологических жидкостях, например слезе, слюне, моче, что указывает на возможную роль натрийуретических пептидов в функционировании органов, продуцирующих данные биологические жидкости [12–14]. Однако нами не обнаружены публикации, посвященные анализу NT-proBNP в эякуляте человека, что при наличии доступных тест-систем определяет актуальность проведения исследований по его содержанию в сперме, в том числе для выявления его взаимосвязи с количественными показателями сперматозоидов и оценки возможной маркерной роли этого белка в мужском бесплодии.

Цель исследования – изучение изменения концентрации NT-proBNP в образцах эякулята здоровых и мужчин с олигозооспермией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 52 мужчины репродуктивного возраста ($34,4 \pm 3,9$ г.), проходивших обследование с целью уточнения причины бесплодного брака. У всех обследованных отсутствовали изменения в общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения.

Образцы эякулята были собраны после 2–4 дней полового воздержания и оценива-

лись в соответствии с рекомендациями ВОЗ по показателям, характеризующим их фертильность [15]. Определяли объем эякулята. Для подсчета концентрации и общего количества сперматозоидов, а также оценки их подвижности использовали анализатор спермы SQA-V (MES, Израиль). При низкой концентрации сперматозоидов (менее 1 млн/мл) их подсчет проводили в камере Горяева.

Семенную плазму отделяли путем центрифугирования при 2000 g (3000 об/мин) в течение 15–20 мин на центрифуге CM-6M (ELMI, Латвия). Аликвоты супернатантов биологического материала переносили в пробирки Эппендорф и хранили до исследования при температуре -40°C .

Концентрацию NT-proBNP определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «NT-proBNP – ИФА – БЕСТ» (А-9102), производство ООО «Вектор-Бест», Россия. Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США).

В зависимости от результатов лабораторного анализа спермы обследованные были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту. Основную группу (группа 1, $n = 18$) составили мужчины со сниженной фертильностью эякулята, характеризовавшегося уменьшением концентрации сперматозоидов и/или их общего содержания. В группу сравнения (группа 2, $n = 34$) вошли мужчины с нормальными показателями концентрации и общего содержания сперматозоидов (таблица).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v. 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный диапазон

Характеристика эякулята обследованных

Показатель	Основная группа, <i>n</i> = 18	Группа сравнения, <i>n</i> = 34	<i>p</i>
Объем, мл	$3,2 \pm 1,7$ 2,5(2,3–2,7) 2,0–7,8	$3,3 \pm 0,7$ 3,3(2,7–3,7) 2,2–5,1	0,007947
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	$10,72 \pm 5,0$ 8,7(8,2–13,5) 5,8–14,7	$87,29 \pm 37,12$ 82,6(57,9–110,6) 33,1–174,4	< 0,000001
Количество сперматозоидов, млн/эякулят	$31,78 \pm 17,79$ 24,3 (17,8–42,4) 16,38–76,32	$294,64 \pm 148,73$ 293,2 (138,9–279,7) 78,1–679,32	< 0,000001

Примечание: в числителе: среднее значение \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), в знаменателе: медиана и интерквартильный диапазон (Me ; 25 % квартиль – 75 % квартиль); p – различие между группами по критерию Манна – Уитни.

(25–75%-ный процентиль), а также минимальное (*min*) и максимальное (*max*) значение. Массивы данных оценивали на наличие и степень выраженности выбросов. Полученные результаты оценивались с использованием критерия Шапиро – Уилка. Эти данные позволили отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном характере их распределения и послужили основанием для отказа от использования параметрических критериев при выполнении дальнейшего статистического анализа. Для сравнения двух независимых выборок использовали *U*-критерий Манна – Уитни. Количественная оценка линейной связи между двумя случайными величинами определялась с использованием коэффициента ранговой корреляции (*R*) по Спирмену. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) принималась величина уровня статистической значимости, равная или меньшая 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее значение содержания NT-proBNP в эякуляте ($n = 52$) составило 29,498 пг/мл, медиана концентрации 2,860 пг/мл, и характеризовалось высокой вариабельностью (рис. 1). В 62 % (32 из 52) исследованных образцов семенной плазмы значение NT-proBNP было ни-

же 20 пг/мл. Частота образцов с таким низким содержанием NT-proBNP статистически значимо не различалась между группами ($p = 0,162$). В основной группе число таких образцов составило 44 % (8 образцов из 18), а в группе сравнения – 65 % (12 образцов из 34).

При сравнении содержания NT-proBNP в семенной плазме между группами не обнаружено статистически значимых различий. Среднее содержание NT-proBNP во всех образцах семенной плазмы обследованных основной группы ($n = 18$) составило $8,38 \pm 16,83$ пг/мл, медиана и интерквартильный диапазон составили соответственно 2,44 (≈ 0 –4,26) пг/мл; диапазон значений колебался от ≈ 0 до 55,673 пг/мл. В группе сравнения эти показатели составили соответственно $40,68 \pm 62,32$ пг/мл, $3,29$ (≈ 0 –52,5) пг/мл, диапазон колебаний ≈ 0 –189,658 пг/мл. Однако при статистической обработке полученных данных полученные результаты статистически не отличались (*U*-критерий Манна – Уитни = 243,0; $p = 0,229308$).

Анализ корреляционных отношений между показателями фертильности эякулята и содержанием NT-proBNP также не выявил статистически значимой зависимости.

Зависимость концентрации сперматозоидов от концентрации NT-proBNP в семенной плазме

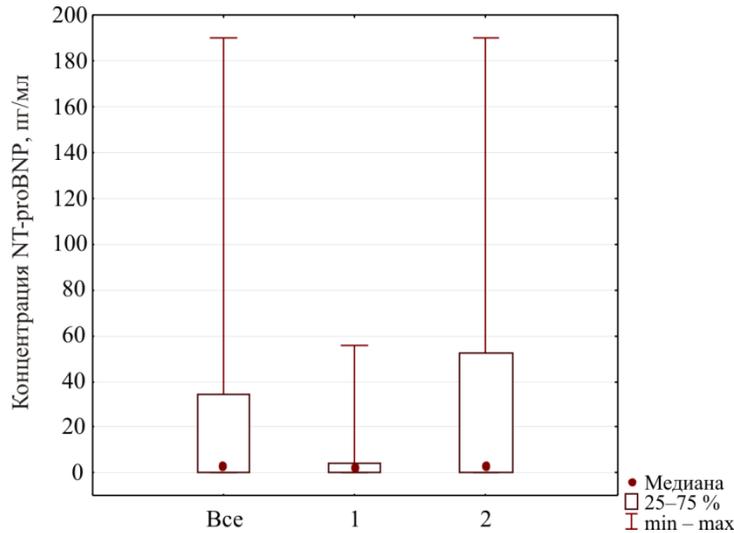


Рис. 1. Концентрация NT-proBNP в семенной плазме обследованных: все – данные в двух исследуемых группах, 1 – основная группа; 2 – группа сравнения

характеризуется отсутствием значимой корреляционной закономерности ($R = 0,270344$) и описывается уравнением линейной регрессии (рис. 2):

$$\begin{aligned} \text{Концентрация сперматозоидов (млн/мл)} &= \\ &= 51,3154 + 0,3215x, \end{aligned}$$

где x = концентрация NT-proBNP в семенной плазме, пг/мл.

Анализ корреляционных отношений также не обнаружил статистически достоверной зависимости между общим количеством сперматозоидов в эякуляте и уровнем NT-proBNP ($R = 0,315081$):

$$\begin{aligned} \text{Количество сперматозоидов (млн/эякулят)} &= \\ &= 128,1238 + 1,331x, \end{aligned}$$

где x = концентрация NT-proBNP в семенной плазме, пг/мл.

Натрийуретические пептиды принадлежат к семейству небольших белков, которые играют главную роль в модуляции натрийуреза, диуреза и вазодилатации [16, 17]. Семейство натрийуретических пептидов у млекопитающих состоит из

структурно родственных пептидов: предсердного натрийуретического пептида (ANP), мозгового натрийуретического пептида (BNP) и последовательно открытых друг за другом CNP и других, названных так исходя из алфавитной последовательности [18]. Все три члена группы натрийуретических пептидов проявляют свои биологические эффекты через два разных мембраносвязанных рецептора для натрийуретических пептидов (NPR-A и NPR-B). Было показано, что ANP и BNP связываются преимущественно с NPR-A, тогда как CNP проявляет большее сродство к NPR-B, который считается специфическим рецептором CNP [19]. NPR-A связывает натрийуретические пептиды при стехиометрии 2:1 с предпочтительным натрийуретическим пептидом ранга: $\text{ANP} \geq \text{BNP} \gg \text{CNP}$; NPR-B связывает натрийуретические пептиды с предпочтением селективности $\text{CNP} \gg \text{ANP} \geq \text{BNP}$ [20]. CNP не увеличивает накопление уанозин-3',5'-монофосфата в клетках, экспрессирующих человеческий NPR-A, сродство CNP к NPR-B в десятки и сотни раз выше, чем ANP или BNP, соответственно [21].

На основании полученных результатов невозможно сделать однозначные выводы о клинико-

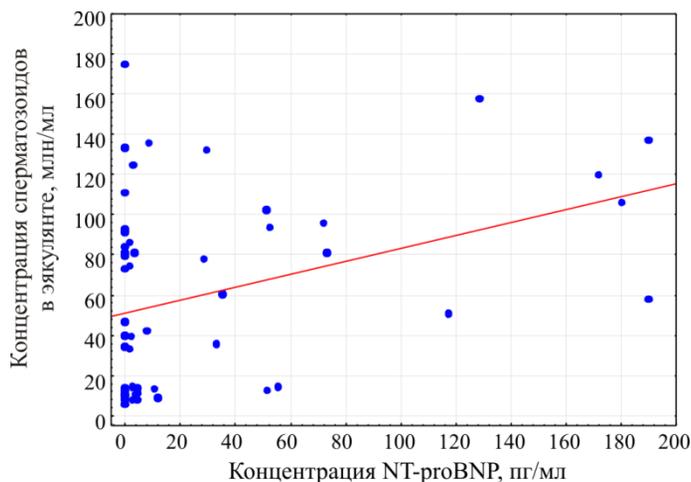


Рис. 2. Зависимость концентрации сперматозоидов от уровня NT-proBNP в семенной плазме

диагностическом значении определения NT-proBNP в семенной плазме и наличии четких показаний к исследованию данного белка, однако, по нашему мнению, полученные результаты имеют определенную научную ценность.

Несмотря на многочисленные исследования натрийуретических пептидов, в частности NT-proBNP в сыворотке крови, и определение их в других биологических жидкостях человеческого организма – внутриглазной жидкости и слезе [11, 22], слюне [12, 23], ликворе [24], экссудатах [25], в моче [26], в литературе на сегодняшний день практически отсутствуют данные об исследовании этого белка в эякуляте. Сообщение о полученных нами результатах является первой публикацией о содержании этого белка в семенной плазме. Значительный разброс данных (от неопределяемо низких значений до величин, характерных для сыворотки пациентов с сердечной недостаточностью (более 130 пг/мл)) указывает на необходимость дальнейшего изучения возможного источника NT-proBNP и особенностей метаболизма не только мозгового натрийуретического пептида, но и других натрийуретических пептидов.

Следует учитывать, что NT-proBNP является всего лишь неактивным метаболитом BNP. В отличие от активных натрийуретических пептидов, длительность периода полураспада которых исчисляется десятками минут, период циркуляции NT-proBNP составляет несколько часов. Возможно, что концентрация NT-proBNP в семенной плазме является лишь усредненным результатом продукции BNP.

На целесообразность дальнейших исследований указывают материалы публикации о роли натрийуретического пептида С-типа в функционировании сперматозоидов [16]. В исследованиях, выполненных Xia H. et al. [16], установлено присутствие в области акросомы специфических рецепторов NPR-B, способных связывать натрийуретические пептиды С-типа. И, несмотря на то что авторами не обнаружена экспрессия натрийуретического пептида С-типа в сперматозоидах, их инкубация в присутствии различных концентраций натрийуретического пептида С-типа демонстрировала дозозависимое увеличение подвижности сперматозоидов и выраженность акросомальной реакции [16].

В литературе приводятся данные о важной роли натрийуретических пептидов в ре-

продукции млекопитающих. Например, в экспериментах на мышах установлено, что самки мышей, гомозиготные по мутации, приводящей к отсутствию экспрессии рецептора NPR-B (генотип NPR-B -/-), – стерильны [16, 27].

При исследованиях натрийуретических пептидов в мужских репродуктивных органах получены данные о возможной параокринной роли натрийуретического пептида С-типа. В частности, установлена его секреция преимущественно клетками Лейдига и наличие рецепторов NPR-B преимущественно на клетках Сертоли [26].

Продемонстрировано влияние местных инъекций натрийуретических пептидов: ANP, BNP и CNP на микроциркуляцию в ткани яичек. Авторы выявили также дозозависимое увеличение кровотока в яичках при введении натрийуретических пептидов, которое блокируется при введении их антагонистов [28]. Иммунореактивный (ir) CNP и ir BNP были обнаружены в клетках Лейдига, тогда как в ANP наблюдались в семенных канальцах [28]. Предполагается, что натрийуретические пептиды могут играть важную роль в местной регуляции микроциркуляции яичек.

Выводы

Таким образом, нами впервые представлены данные о содержании NT-proBNP в эякуляте человека. NT-proBNP представляет собой пептид, образующийся в ходе процессинга белка, предшественника BNP, который путем ограниченного протеолиза расщепляется на активный BNP и неактивные N-терминальные пептиды (NT-proBNP). NT-proBNP характеризуется более значительным периодом циркуляции в крови, и именно по его содержанию в сыворотке крови оценивают продукцию BNP и стратифицируют тяжесть сердечной недостаточности [18, 20]. Возможно, что значительный диапазон значений концентрации NT-proBNP, обнаруженный нами, свидетельствует о различиях

в продукции BNP в органах мужской репродуктивной системы. Вероятным эффектом натрийуретических пептидов может являться регуляция локального кровотока в органах мужской репродуктивной системы, в частности в тестикулах. Также мы не исключаем возможность участия BNP в регуляции подвижности сперматозоидов и акросомальной реакции. Требуется продолжение изучения указанных протеинов в норме и при заболеваниях органов мужской репродуктивной системы.

Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам ООО «МедЛабЭкспресс» (г. Пермь), заведующей лабораторией канд. мед. наук О.Ю. Ненашевой и Н.А. Каленской за помощь в анализе спермограмм и консервации подходящих образцов материала.

Библиографический список

1. *Deshpande P.S., Gupta A.S.* Causes and Prevalence of Factors Causing Infertility in a Public Health Facility. *J Hum Reprod Sci* 2019; 12 (4): 287–293.
2. *Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А.* Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000 – 2018 годы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019; 4: 4–12.
3. *Сулима А.Н., Литвинов В.В., Клименко П.М., Старовойтов Э.Л., Колесникова И.О.* Особенности мужской infertility как единственного фактора бесплодия супружеской пары в клинике ВРТ. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019; 4: 68–73.
4. *Качура Д.В., Волчек В.А., Кучумова Н.Ю., Галькович К.Р.* Случай ультразвуковой диагностики фибромы придатка яичка. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2007; 4: 175.
5. *Nassiri N., English M., Lashkari N., Wei J., Samplaski M.K.* *Reproductive Urologist*

and Gynecologist Involvement in Postvasectomy Sperm Retrieval Procedures at American Fertility Clinics. *Urology* 2019; 133: 116–120.

6. *Kobori Y.* Home Testing for Male Factor Infertility: A Review of Current Options. *Fertil Steril* 2019; 111 (5): 864–870.

7. *Druart X, de Graaf S.* Seminal Plasma Proteomes and Sperm Fertility. *Anim Reprod Sci* 2018; 194: 33–40.

8. *Соснин Д.Ю., Галькович К.Р.* Васкуло-эндотелиальный фактор роста и фертильность эякулята. *Лабораторная служба* 2020; 9 (1): 84–89.

9. *Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А., Ненашева О.Ю., Кривцов А.В., Каримова Н.В., Поздин Н.В.* Концентрация прокальцитонина в эякуляте и сыворотке крови здоровых мужчин и мужчин с олигозооспермией. *Урология* 2017; 1: 61–65.

10. *Candemir M., Şabıncıoğlu A., Yazol M., Öner Y.A., Boyacı B.* Determination of Myocardial Scar Tissue in Coronary Slow Flow Phenomenon and The Relationship Between Amount of Scar Tissue and NT-ProBNP. *Arq Bras Cardiol* 2020; 114 (3): 540–551.

11. *Соснин Д.Ю., Гафурова Т.В., Ларин А.Э., Ненашева О.Ю., Кривцов А.В., Черешнева М.В.* Концентрация мозгового натрийуретического пептида в слезе и сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика* 2017; 62 (12): 719–724.

12. *Соснин Д.Ю., Гилева О.С., Мозговая Л.А., Сивак Е.Ю., Белева Н.С., Кривцов А.В., Поздин Н.В.* NT-proBNP в слюне и сыворотке крови в норме и при пародонтите. *Клиническая лабораторная диагностика* 2018; 63 (3): 164–168.

13. *Abdul Rehman S., Kibarsid Z., Hussain Niazi F., Naseem M., Al Waddani, Sabibzada H.A., Sannam Khan R.* Role of salivary bio-markers in detection of cardiovascular disease (CVD). *Proteomes* 2017; 5 (3): pii E21.

14. *Naeem B., Ayub A., Aly A.M., Malloy M.H., Okorodudu A.O., Jain S.K.* Urinary NT-proBNP as a potential noninvasive biomarker for screening of pulmonary hypertension in preterm infants: a pilot study. *J Perinatol* 2020; 40 (4): 628–632.

15. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Пер. с англ. Н.П. Макарова. Науч. ред. Л.Ф. Курило. 5-е изд. М.: Капитал Принт 2012.

16. *Xia H., Chen Y., Wu K.J., Zhao H., Xiong C.L., Huang D.H.* Role of C-type natriuretic peptide in the function of normal human sperm. *Asian J Androl* 2016; 18 (1): 80–84.

17. *Volpe M., Rubattu S., Burnett J. Jr.* Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J* 2014; 35 (7): 419–425.

18. *Голухова Е.З., Теряева Н.Б., Алиева А.М.* Натрийуретические пептиды – маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Креативная кардиология* 2007; 1–2: 126–136.

19. *Nishikimi T., Kuwabara K., Nakao K.* Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 2011; 57: 131–140.

20. *Potter LR., Yoder AR., Flora D.R., Antos L.K., Dickey D.M.* Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 191: 341–366.

21. *Koller K.J., Lowe D.G., Bennett G.L., Minamino N., Kangawa K., Matsuo H., Goeddel D.V.* Selective activation of the B natriuretic peptide receptor by C-type natriuretic peptide (CNP). *Science* 1991; 252: 120–123.

22. *Salzmann J., Flitcroft D., Bunce C., Gordon D., Wormald R., Migdal C.* Brain natriuretic peptide: identification of a second natriuretic peptide in human aqueous humour. *Br J Ophthalmol* 1998; 82 (7): 830–834.

23. *Foo J.Y., Wan Y., Kostner K., Arivalagan A., Atherton J., Cooper-White J., Dimeski G., Punyadeera C.* NT-ProBNP levels in saliva and its clinical relevance to heart failure. *PLoS One* 2012; 7 (10): e48452.

24. *Hodes A., Lichtstein D.* Natriuretic hormones in brain function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 201.

25. Milevoj Kopcinovic L., Culej J., Jokic A., Bozovic M., Kocijan I. Laboratory testing of extra-vascular body fluids: National recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. Part I – Serous fluids. *Biochem Med (Zagreb)* 2020; 30 (1): 010502.

26. Zakeri R., Sangaralingham S.J., Sandberg S.M., Heublein D.M., Scott C.G., Burnett J.C. Jr. Urinary C-type natriuretic peptide: a new heart failure biomarker. *JACC Heart Fail* 2013; 1 (2): 170–177.

27. Walther T., Stepan H. C-type natriuretic peptide in reproduction, pregnancy and fetal development. *J Endocrinol* 2004; 180: 17–22.

28. Collin O., Lissbrant E., Bergh A. Atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and c type natriuretic peptide: effects on testicular microcirculation and immunohistochemical localization. *Int J Androl* 1997; 20: 55–60.

REFERENCES

1. Deshpande P.S., Gupta A.S. Causes and Prevalence of Factors Causing Infertility in a Public Health Facility. *J Hum Reprod Sci* 2019; 12 (4): 287–293. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_140_18

2. Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Experimental and clinical urology* 2019; 4: 4–12 (in Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12

3. Sulima A.N., Litvinov V.V., Klimenko P.M., Starovoitov E.L., Kolesnikova I.O. Features of male infertility as the only factor in infertility of a married couple in the ART clinic. *Experimental and clinical urology* 2019; 4: 68–73 (in Russian). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-68-73

4. Kachura D.V., Volbek V.A., Kuchumova N.Yu., Gal'kovic K.R. A case of ultrasound diagnosis of epididymal fibroids. *Ul'trazvukovaya i funktsion diagnostika* 2007; 4: 175 (in Russian).

5. Nassiri N., English M., Lashkari N., Wei J., Samplaski M.K. Reproductive Urologist and Gynecol-

ogist Involvement in Postvasectomy Sperm Retrieval Procedures at American Fertility Clinics. *Urology* 2019; 133: 116–120. DOI: 10.1016/j.urology.2019.08.019

6. Kobori Y. Home Testing for Male Factor Infertility: A Review of Current Options. *Fertil Steril* 2019; 111 (5): 864–870. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.032 Review.

7. Druart X., de Graaf S. Seminal Plasma Proteomes and Sperm Fertility. *Anim Reprod Sci* 2018; 194: 33–40. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2018.04.061 Review.

8. Sosnin D.Yu., Gal'kovich K.R. Vasculendothelial growth factor and ejaculate fertility. *Laboratornaya sluzhba* 2020; 9 (1): 84–89 (in Russian). DOI: 10.17116/labs2020901184

9. Sosnin D.Yu., Zubareva N.A., Nenasheva O.Yu., Krivtsov A.V., Karimova N.V., Pozdin N.V. The concentration of procalcitonin in the ejaculate and serum of healthy men and men with oligozoospermia. *Urologiya* 2017; 1: 61–65 (in Russian). DOI: 10.18565/urol.2017.1.61-65.

10. Candemir M., Şabınarslan A., Yazol M., Öner Y.A., Boyacı B. Determination of Myocardial Scar Tissue in Coronary Slow Flow Phenomenon and The Relationship Between Amount of Scar Tissue and Nt-ProBNP. *Arq Bras Cardiol* 2020; 114 (3): 540–551. DOI: 10.36660/abc.2018149

11. Sosnin D.Yu., Gavrilova T.V., Larin A.E., Nenasheva O.Yu., Krivtsov A.V., Cheresheva M.V. The concentration of cerebral natriuretic peptide in tear and blood serum. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2017; 62 (12): 719–724 (in Russian). DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-12-719-724

12. Sosnin D.Yu., Gileva O.S., Mozgovaia L.A., Sivak E.Yu., Beleva N.S., Krivtsov A.V., Pozdin N.V. The NT-proBNP in saliva and blood serum in norm and under periodontitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2018; 63 (3): 164–168. (in Russian). DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-3-164-168

13. Abdul Rehman S., Khurshid Z., Hussain Niazi F., Naseem M., Al Waddani, Sabibzada H.A.,

Sannam Khan R. Role of salivary bio- markers in detection of cardiovascular disease (CVD). *Proteomes* 2017; 5 (3): pii E21. DOI: 10.3390/proteomes5030021

14. *Naeem B., Ayub A., Aly A.M., Malloy M.H., Okorodudu A.O., Jain S.K.* Urinary NT-proBNP as a potential noninvasive biomarker for screening of pulmonary hypertension in preterm infants: a pilot study. *J Perinatol* 2020; 40 (4): 628–632. DOI: 10.1038/s41372-019-0581-9

15. WHO Laboratory manual for the examination and processing of human semen. Trans. from English by N.P. Makarov. Scientific ed. by L.F. Kurilo. 5th ed. Moscow: Kapital Print 2012 (In Russian).

16. *Xia H., Chen Y., Wu K.J., Zhao H., Xiong C.L., Huang D.H.* Role of C-type natriuretic peptide in the function of normal human sperm. *Asian J Androl* 2016; 18 (1): 80–84. DOI: 10.4103/1008-682X.150254

17. *Volpe M., Rubattu S., Burnett J. Jr.* Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J* 2014; 35 (7): 419–425. DOI:10.1093/eurheartj/eh466

18. *Golukbova E.Z., Teryaeva N.B., Alieva A.M.* Natriuretic peptides-markers and prognostic factors in chronic heart failure. *Kreativnaya kardiologiya* 2007; 1–2: 126–136 (in Russian).

19. *Nishikimi T., Kuwabara K., Nakao K.* Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 2011; 57: 131–40. DOI: 10.1016/j.jjcc.2011.01.002

20. *Potter LR., Yoder AR., Flora D.R., Antos LK., Dickey D.M.* Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 191: 341–366. DOI: 10.1007/978-3-540-68964-5_15

21. *Koller K.J., Lowe D.G., Bennett G.L., Minamino N., Kangawa K., Matsuo H., Goeddel D.V.* Selective activation of the B natriuretic peptide receptor by C-type natriuretic peptide (CNP). *Science* 1991; 252: 120–123. DOI: 10.1126/science.1672777

22. *Salzmann J., Flitcroft D., Bunce C., Gordon D., Wormald R., Migdal C.* Brain natriuretic peptide: identification of a second natriuretic peptide in hu-

man aqueous humour. *Br J Ophthalmol* 1998; 82 (7): 830–834. DOI: 10.1136/bjo.82.7.830

23. *Foo J.Y., Wan Y., Kostner K., Arivalagan A., Atherton J., Cooper-White J., Dimeski G., Punyadeera C.* NT-ProBNP levels in saliva and its clinical relevance to heart failure. *PLoS One* 2012; 7 (10): e48452. DOI: 10.1371/journal.pone.0048452.

24. *Hodes A., Lichtstein D.* Natriuretic hormones in brain function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 201. DOI: 10.3389/fendo.2014.00201

25. *Milevoj Kopcinovic L., Culej J., Jokic A., Bozovic M., Kocijan I.* Laboratory testing of extravascular body fluids: National recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. Part I-Serous fluids. *Biochem Med (Zagreb)* 2020; 30 (1): 010502. DOI:10.11613/BM.2020.010502

26. *Zakeri R., Sangaralingham S.J., Sandberg S.M., Heublein D.M., Scott C.G., Burnett J.C. Jr.* Urinary C-type natriuretic peptide: a new heart failure biomarker. *JACC Heart Fail* 2013; 1 (2): 170–177. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.12.003

27. *Walther T., Stepan H.* C-type natriuretic peptide in reproduction, pregnancy and fetal development. *J Endocrinol* 2004; 180: 17–22. DOI: 10.1677/joe.0.1800017

28. *Collin O., Lissbrant E., Bergh A.* Atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and c type natriuretic peptide: effects on testicular microcirculation and immunohistochemical localization. *Int J Androl* 1997; 20: 55–60. DOI: 10.1046/j.1365-2605.1997.00108.x

Финансирование. Исследование выполнено на средства гранта Федерации лабораторной медицины (ФЛМ) по договору о предоставлении гранта от 11 декабря 2019 года (протокол президиума ФЛМ от 25.06.2019).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 22.05.2020

УДК 616.36/.367-092:616.3-003.93

DOI: 10.17816/pmj37436-45

РОЛЬ ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И ЕГО ГЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

А.П. Щёктова**, *И.А. Булатова

*Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия*

ROLE OF VASCULOENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND ITS GENE IN PATHOGENESIS OF HEPATOBILIARY PATHOLOGY

A.P. Schekotova**, *I.A. Bulatova

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценить патогенетическое значение васкулоэндотелиального фактора роста и полиморфизма его гена при гепатобилиарной патологии.

Материалы и методы. Обследовано 190 пациентов с гепатобилиарной патологией: 100 больных хроническим гепатитом С в фазе реактивации, 50 – с циррозом печени в исходе хронического гепатита С, 30 – с желчнокаменной болезнью, 10 – с очаговыми поражениями печени (в том числе 8 с первичными и вторичными опухолями печени).

Результаты. При гепатобилиарной патологии васкулоэндотелиальный фактор роста как показатель неоангиогенеза и эндотелиальной дисфункции является маркером тяжести поражения печени: его выработка повышена у ряда больных с желчнокаменной болезнью, умеренно повышена у всех пациентов с хроническим гепатитом и значительно повышена на фоне цирроза печени и патологии печени опухолевого генеза. При хронических диффузных заболеваниях печени выявлены многочисленные достоверные взаимосвязи васкулоэндотелиального фактора с рядом показателей эндотелиальной дисфункции, печеночными клинико-биохимическими синдромами, маркерами фиброза печени, уровнем вирусной нагрузки, что свидетельствует об облигатном участии васкулоэндотелиального фактора в развитии и прогрессировании патологии печени. Васкулоэндотелиальный фактор может использоваться как тест дифференциальной диагностики фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени с чувствительностью 90 % и специфичностью 78 %. Носительство аллеля С в локусе гена VEGFA (G-634C) в виде гомозиготы СС

© Щёктова А.П., Булатова И.А., 2020

тел. +7 964 185 70 18

e-mail: al_shchekotova@mail.ru

[Щёктова А.П. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики; Булатова И.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики].

© Schekotova A.P., Bulatova I.A., 2020

tel. +7 964 185 70 18

e-mail: al_shchekotova@mail.ru

[Schekotova A.P. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy №2, Professional Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Bulatova I.A. – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy №2, Professional Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics].

может свидетельствовать о риске более тяжелого поражения печени при хроническом гепатите С и взаимосвязано с увеличением выработки васкулоэндотелиального фактора роста.

Выводы. Васкулоэндотелиальный фактор роста и полиморфизм его гена облигатно участвуют в патогенезе гепатобилиарной патологии, активируя неоангиогенез и фиброз в печени.

Ключевые слова. Васкулоэндотелиальный фактор роста, полиморфизм гена васкулоэндотелиального фактора роста, фиброз печени, хронический вирусный гепатит С, цирроз печени.

Objective. To assess the pathogenetic value of vasculoendothelial growth factor (VEGF) and polymorphism of its gene in hepatobiliary pathology.

Materials and methods. The study included 190 patients with hepatobiliary pathology (HBP): 100 patients with chronic hepatitis C (CHC) in the reactivation phase, 50 – with HC in the outcome of CHC, 30 – with cholelithiasis, 10 – with focal liver lesions (including 8 with primary and secondary liver tumors).

Results. In case of hepatobiliary pathology, VEGF, as indicator neoangiogenesis and endothelial dysfunction (ED), is a marker of the severity of liver lesion: its production is increased in some patients with cholelithiasis, moderately elevated in all patients with CH and significantly elevated against the background of HC and liver pathology of the tumor genesis. In chronic diffuse diseases of the liver, there are detected multiple reliable relationships between VEGF and a number of ED indices, hepatic clinical and biochemical syndromes, liver fibrosis markers, viral load level that proves the obligate involvement of VEGF in the development and progression of liver pathology. VEGF can be used as a test for differential diagnosis of fibrosis in CH and HC with the sensibility of 90 % and specificity of 78 %. Carriage of the allele C in the locus of the VEGF gene (G-634C) in the form of homozygote CC can show the risk of more severe lesion of the liver in CHC and is interconnected with increased production of VEGF.

Conclusions. Vasculoendothelial growth factor and polymorphism of its gene is involved in the pathogenesis of hepatobiliary pathology, activating neoangiogenesis and fibrosis in the liver.

Keywords. Vasculoendothelial growth factor, polymorphism of vasculoendothelial growth factor gene, liver fibrosis, chronic viral hepatitis C, hepatic cirrhosis.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические заболевания печени закономерно прогрессируют до цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы, которые являются третьей причиной смерти среди лиц старше 50 лет в Европе. Важнейшая роль при этом отводится ангиогенезу и нарушению сосудистой архитектоники в печени, что ведет к портальной гипертензии, нарушению перфузии гепатоцитов и развитию фатальных осложнений цирроза. Ангиогенез также играет ключевую роль в росте опухолей, в том числе в развитии гепатоцеллюлярной карциномы, которая обычно возникает на фоне ЦП [1]. В патогенезе любого поражения печени не менее важное значение имеет развитие фиброза [2]. Васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР) является молекулой, которая объединяет про-

цессы ангиогенеза и фиброза, так как этот цитокин стимулирует, особенно в условиях гипоксии, пролиферацию звездчатых клеток печени и продукцию ими коллагена [3]. ВЭФР также является митогеном эндотелиальных клеток и маркером повреждения эндотелия, в том числе при развитии эндотелиальной дисфункции на фоне хронических диффузных заболеваний печени при воздействии различных этиологических факторов поражения (гепатотропные вирусы, алкоголь и др.) [4]. Необходимость генетических исследований, в том числе при хроническом гепатите С (ХГС), для прогностических целей диктуется рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени [5].

Цель исследования – оценить патогенетическое значение ВЭФР и его гена при гепатобилиарной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 190 пациентов с гепатобилиарной патологией (ГПБ): 100 больных ХГС в фазе реактивации, 50 – с ЦП в исходе ХГС, 30 – с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), 10 – с очаговыми поражениями печени (в том числе 8 с первичными и вторичными опухолями печени). Группу контроля составили 34 практически здоровых человека, для исследования однонуклеотидного полиморфизма гена ВЭФР в популяции обследовано 100 человек. Больные были обследованы на базе Клинической медико-санитарной части № 1, Пермской краевой инфекционной больницы, городского гепатологического центра, Краевой клинической больницы на станции Пермь-II. Исследование имело параллельный дизайн, было простым, открытым, контролируемым. При формировании групп наблюдения использовался метод адаптивной рандомизации. Было получено письменное информированное согласие пациентов на участие в исследовании. Помимо общеклинического обследования, оценки функциональных печеночных проб, определения серологических маркеров вирусных гепатитов методом ИФА, ПЦР с целью индикации HCV-RНК, определения генотипа вируса, уровня вирусной нагрузки, пациентам проводили инструментальные методы – УЗИ печени, желчного пузыря, селезенки, портальной вены, у ряда больных осуществлено гистологическое исследование печени. Тесты оценки функционального состояния эндотелия изучали в сыворотке крови методом ИФА: уровень общего оксида азота (ОА) – с использованием набора SYSTEMS (США); эндотелина-1 (ЭТ-1) – с использованием набора BIOMEDICA CRUPPE (США); ВЭФР – с использованием набора BIOSOURCE (США); количественное определение функ-

циональной активности фактора Виллебранда (ФВ) проводили на агрегометре 230 LA НПФ «Биола» (г. Москва) (НПО «Ренам», г. Москва). Подсчитывали количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в плазме крови по методу Hladovec, 1978 (Н.Н. Петрищев, 2001). Выраженность фиброза печени оценивали путем определения гиалуроновой кислоты (ГК) в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-системы BCM Diagnostics (США). Однонуклеотидные полиморфные варианты гена определяли в крови с использованием аллельспецифической ПЦР «SNP-Скрин» ЗАО «Синтол» (г. Москва) с детекцией продуктов в режиме реального времени на амплификаторе CFX-96, Bio-Rad Laboratories, Inc (США).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакетов программ Statistica 6,0, 7,0 Microsoft и Office Excell 2010. При нормальном распределении признака результаты описаны в виде среднего арифметического (M) \pm одно среднее квадратичное стандартное отклонение (σ). Для сравнения групп по количественным признакам при нормальном распределении применен дисперсионный анализ Стьюдента для независимых групп. Связь признаков оценивалась при помощи регрессионного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Нулевая гипотеза отвергалась, и различия между выборками считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Проводилась оценка операционных характеристик тестов оценки функционального состояния эндотелия – диагностической чувствительности, диагностической специфичности. Для описания соотношения частот генотипов и аллелей изучаемых генов использовали равновесие Харди – Вайнберга. Исследуемые группы находились в равновесном (устойчивом) состоянии по частотам генотипов

изученного гена ($p > 0,05$). Для частотного анализа использовался метод 2. Различия в двух популяциях рассчитывались по отношению шансов (OR) с использованием подхода «случай – контроль» для различных моделей наследования: аддитивной, общей, мультипликативной, доминантной и рецессивной и считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки роли ВЭФР в патогенезе заболеваний гепатобилиарной системы анализировали этот цитокин в рамках синдрома эндотелиальной дисфункции (ЭД) как общепатологического процесса при хроническом поражении печени. При исследовании комплекса лабораторных тестов функционального состояния эндотелия в целом при ГБП выявлены достоверные отличия от показателей контрольной группы, что свидетельствует о наличии поражения эндотелия на фоне

ХГ, ЦП и ЖКБ (табл. 1). Дисфункция эндотелия проявлялась достоверным снижением уровня выработки ОА в сочетании с повышением концентрации Эт-1.

Эти изменения указывают на дисбаланс соединений, влияющих на тонус сосудов, что ведет к ухудшению кровообращения и предрасполагает к формированию на ранних этапах функциональной портальной гипертензии. Количество ДЭЦ было достоверно увеличено, что в сочетании с повышением выработки ВЭФР до $297,8 \pm 115,1$ пг/мл ($p = 0,001$) подтверждает наличие выраженного повреждения сосудистого эндотелия при ГБП. При этом ВЭФР маркирует активацию неоангиогенеза в печени на фоне воспалительного процесса и фиброза при ХГ и ЦП. Активность ФВ как маркера повреждения эндотелия у всех обследованных была также достоверно повышена, что подтверждает повреждение эндотелия при патологии печени.

Таблица 1

Показатели функционального состояния эндотелия у больных гепатобилиарной патологией ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контрольная группа, $n = 34$	ГБП, $n = 180$	p
ОА, мкмоль/л	$29,43 \pm 3,34$	$15,8 \pm 3,7$	$<0,001$
Эт-1, фмоль/л	$0,3 \pm 0,13$	$0,74 \pm 0,18$	$<0,001$
ДЭЦ, 10^4 /л	$3,02 \pm 1,21$	$7,01 \pm 1,92$	$<0,001$
ВЭФР, пг/мл	$158,86 \pm 72,83$	$297,8 \pm 115,1$	$<0,001$
ФВ, %	$80,1 \pm 9,8$	$111,1 \pm 14,8$	$<0,001$

Примечание: p – значимость различий в сравниваемых группах.

Проанализированы маркеры поражения эндотелия в группах больных ХГ, ЦП и ЖКБ. Достоверное снижение при ХГ и ЦП уровня ОА сочеталось с повышением концентрации Эт-1, причем этот дисбаланс был более значимым при ЦП. У больных ЖКБ также выявлено снижение выработки ОА, но концентрация Эт-1 не отличалась значимо от таковой у здоровых. Увеличение количества ДЭЦ было

отмечено во всех группах пациентов, максимально выраженное при ЦП. Более выраженное увеличение концентрации этого пептида наблюдалось при ЦП по сравнению с ХГ, что свидетельствует об активации неоангиогенеза в печени и при ЦП является маркером перестройки сосудистой архитектоники органа [6]. Медиана концентрации ВЭФР сопоставима у пациентов с ЖКБ и ХГ ($265,0 \pm 262,9$ и

249,5 ± 94,5 нг/мл соответственно), но из-за большого разброса показателей в группе ЖКБ отличия от контрольной группы были не достоверны. Тем не менее повышение ВЭФР у ряда больных ЖКБ свидетельствует о развитии вторичного гепатита на фоне хронического воспалительного процесса в желчевыводящих путях, который по результатам морфологического исследования печени диагностирован у всех пациентов данной группы. В 83 % случаев была выявлена минимальная степень активности хронического гепатита, у 17 % – умеренная степень активности. При ХГ концентрация ВЭФР достигла 249,5 ± 94,5 нг/мл, у больных ЦП – 375,0 ± 116,6 нг/мл, отличие от группы контроля составило 0,003 и < 0,001 соответственно. На фоне ОПП повышение уровня ВЭФР составило 335,9 ± 198,2 нг/мл и имело достоверные различия с контрольной группой, что может характеризовать не столько выраженность ЭД, сколько интенсивность опухолевого роста. Другие тесты ЭД были близки аналогичным результатам при хронических вирусных заболеваниях печени, достоверных отличий с ХГС и ЦП не выявлено. Таким образом, у пациентов с хроническими заболеваниями печени концентрация ВЭФР была достоверно увеличена, более выраженное повышение имело место при ЦП по сравнению с ХГ, что свидетельствует о более тяжелом повреждении эндотелия при развитии цирроза и более активной стимуляции неангиогенеза в печени. Эти результаты соответствуют данным других авторов, изучавших уровень ВЭФР при ХГ и ЦП [7].

Так как группы больных с ГБП не сопоставимы по возрасту и полу, для исключения возможного наличия у больных заболеваниями печени зависимости эндотелиальных нарушений от возраста и пола в группах проведен корреляционный анализ маркеров

ЭД, возраста и пола, но достоверных взаимосвязей не было найдено [6].

Изучены взаимосвязи маркеров ЭД в группах пациентов с ГБП. При этом установлено наличие обратной достоверной взаимосвязи между уровнем ОА, содержанием Et-1, ВЭФР, ФВ и количеством ДЭЦ. То есть чем более выражена ЭД, основным проявлением которой является снижение выработки ОА эндотелием, тем выше показатели, маркирующие непосредственное повреждение эндотелия как при ХГ и ЦП, так и при ЖКБ. У пациентов с ЖКБ между ВЭФР, выработка которого достоверно не отличается от показателей здоровых, и данными ЭД взаимосвязи отсутствуют. При ХГ ВЭФР имеет прямые достоверные корреляции с ДЭЦ и ФВ, у больных ЦП в дополнение – обратная корреляция с ОА. Таким образом, наличие достоверных связей между ОА, Et-1, ДЭЦ, ВЭФР и ФВ подтверждает достоверность этих показателей как маркеров патологии эндотелия при ГБП. При этом большее количество сильных взаимосвязей между маркерами поражения эндотелия, в том числе ВЭФР, выявлено у пациентов с ЦП.

Известно, что при вирусных заболеваниях печени отмечается вовлечение эндотелия в формирование ответной реакции на репликацию вируса. Ряд механизмов реализуется за счет синтеза ОА, который обеспечивает защитные свойства эндотелия, связанные с элиминацией возбудителя, но, кроме того, обуславливает и ряд патологических реакций, связанных с расширением сосудов и их экспансией в ткань печени. Изменение функционального состояния эндотелия может приводить к нарушениям печеночной гемодинамики на фоне уменьшения вазодилатирующего потенциала эндотелия за счет дисбаланса между выработкой эндотелием вазоактивных соединений, а также свидетельствовать о процессах перестройки сосудистой системы

печени и ослаблении атромбогенного потенциала сосудистого эндотелия.

Показатели фиброза демонстрировали следующие изменения: концентрация ГК была достоверно повышена при ХГ и особенно при ЦП по сравнению с данными группы контроля, между группами пациентов также были достоверные различия. Коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ) – при ХГ был меньше единицы и не отличался от показателей контрольной группы, а при ЦП был существенно выше, чем у здоровых и пациентов с ХГ (табл. 2).

В группе ОПП уровень ГК был достоверно повышен и составил $241,4 \pm 252,0$ нг/мл, при этом медиана занимала промежуточное положение между показателями при ХГ и ЦП,

хотя из-за большой вариабельности и малой группы достоверных различий не выявлено. Параллелизм повышения ВЭФР, ГК и соотношения АСТ/АЛТ подтверждает возможность использования определения этого цитокина в качестве непрямого маркера фиброза печени и теста дифференциации ХГ и ЦП, что подтверждается и результатами корреляционного анализа (табл. 3).

Проведено изучение взаимосвязей между концентрацией ВЭФР и показателями функциональных печеночных проб при ХДЗП, которые в большинстве случаев продемонстрировали достоверные корреляции (табл. 3).

В группе пациентов с ХГ выявлены достоверные корреляции маркеров функционального

Таблица 2

Показатели ГК и АСТ/АЛТ в группах с ХГ и ЦП

Показатель	Контрольная группа	Больные ХГ	Больные ЦП	p_1	p_2	p_3
ГК, нг/мл	$17,8 \pm 17,0$	$70,38 \pm 52,8$	$506,5 \pm 388,2$	0,02	0,007	< 0,001
АСТ/АЛТ	$0,8 \pm 0,12$	$0,83 \pm 0,4$	$2,37 \pm 1,80$	0,1	0,02	< 0,001

Примечание: p_1 – значимость различий в группах здоровых и больных ХГ; p_2 – в группах здоровых и больных ЦП; p_3 – значимость различий в группе больных ХГ и ЦП.

Таблица 3

Взаимосвязи ВЭФР, показателей функциональных проб печени, тромбоцитарного гемостаза, тестов фиброза при ХГ и ЦП

Показатель	ХГ		ЦП	
	r_1	p_1	r_2	p_2
ВЭФР и АЛТ	0,11	0,77	0,83	0,001*
ВЭФР и АСТ	0,33	0,16	0,92	0,00002*
ВЭФР и общий билирубин	0,08	0,8	0,9	0,00001*
ВЭФР и ГГТП	0,97	0,005*	0,9	0,006*
ВЭФР и общий белок	-0,97	0,005*	-0,9	0,01*
ВЭФР и ПТВ	-0,4	0,05	-0,89	0,01*
ВЭФВ и ГК	0,5	0,018*	0,8	0,02*
ВЭФР и АСТ/АЛТ	0,4	0,02*	0,9	0,03*
ВЭФР и количество тромбоцитов	-0,07	0,7	-0,94	0,005*
ВЭФР и агрегация тромбоцитов с АДФ	0,11	0,6	0,82	0,04*

Примечание: r_1 – корреляции показателей при ХГ; r_2 – корреляции показателей при ЦП; p_1 – значимость корреляций при ХГ; p_2 – значимость корреляций при ЦП; * – корреляции достоверны.

состояния эндотелия (ОА, Эт-1, ДЭЦ) с основным тестом цитолиза гепатоцитов – АЛТ). Маркеры повреждения эндотелия также демонстрируют взаимосвязи с показателями холестаза (Щ). При ХГ обнаружена обратная взаимосвязь ВЭФР с общим белком, что свидетельствует о снижении белково-синтетической функции печени при нарастании ЭД. Это может расцениваться как нарастание печеночно-клеточной недостаточности при развитии неоангиогенеза, который ведет к перестройке сосудистой архитектоники печени. Протромбиновое время (ПТВ), удлинение которого является проявлением синдрома печеночно-клеточной недостаточности, имеет обратную корреляцию с маркерами поражения эндотелия, достоверные взаимосвязи тестов характерны для пациентов с ЦП.

При ЦП ОА имеет обратную корреляцию с АЛТ, АСТ, билирубином, ЩФ и тимоловой пробой и прямую – с белком и ПТВ. Выявлены также достоверные взаимосвязи Эт-1 с АЛТ, АСТ, билирубином, ЩФ, ГТП, тимоловой пробой и обратная корреляция с общим белком и ПТВ [4]. Десквамация эндотелия также взаимосвязана с нарушениями функциональных печеночных проб, в том числе со снижением белка и увеличением ПТВ, что свидетельствует о взаимосвязи ЭД и синдрома печеночно-клеточной недостаточности. Аналогичная картина характерна и для других тестов повреждения эндотелия: ВЭФР и ФВ имеют достоверные прямые взаимосвязи с большинством биохимических тестов и обратные – с белком и ПТВ. Количество тромбоцитов демонстрировало положительную взаимосвязь с ОА и обратные корреляции с Эт-1, ВЭФР, ФВ при ЦП. Это свидетельствует о взаимосвязи более выраженного поражения эндотелия со снижением количества тромбоцитов у пациентов с ЦП. Показатели агрега-

ции тромбоцитов имели отрицательную зависимость от количества тромбоцитов, что свидетельствует о возрастании агрегационной способности тромбоцитов по мере снижения их количества на фоне ЭД при ЦП. Выявлена положительная взаимосвязь между результатами агрегации со всеми индукторами и показателями ЭД. В группе больных ХГ достоверных корреляций не наблюдалось.

У пациентов с ЦП выявляется большее число корреляций печеночных проб и маркеров ЭД по сравнению с ХГ, что указывает на прогрессирование поражения эндотелия при более тяжелой патологии печени. ВЭФР, как маркер ЭД также демонстрирует связь с прогрессированием патологии печени и непосредственно участвует в патогенезе как фактор неоангиогенеза и перестройки сосудистой архитектоники печени, а также стимулятор развития фиброза в органе.

Для уточнения взаимосвязей уровня вирусной нагрузки (ВН) с состоянием эндотелия и процессами фиброзирования печени обследовано 40 пациентов с ХГС в фазе реактивации (мужчин 58 %, женщин 42 %). Вирусемия достоверно коррелировала с показателями повреждения эндотелия, то есть чем выше уровень ВН, тем больше десквамация эндотелия. Эти результаты подтверждают цитопатическое действие вируса гепатита С на эндотелий. ВН также логично взаимосвязана с выработкой ВЭФР ($p = 0,001$), который в свою очередь запускает процессы неоангиогенеза и способствует перестройке сосудистой архитектоники печени. В результате исследования выявлены сильные взаимосвязи между вирусемией и маркерами фиброза печени: уровень ВН достоверно коррелирует с ГК ($p = 0,0015$) и соотношением АСТ/АЛТ ($p = 0,007$). То есть чем выше вирусная нагрузка, тем активнее запускаются

процессы выработки губой соединительной ткани в печени. Поражение эндотелия в этом процессе играет непосредственное участие, прежде всего через Эт-1, который активизирует звездчатые клетки печени, вырабатывающие соединительную ткань. Это подтверждается и достоверными взаимосвязями между маркерами фиброза и поражения эндотелия, выявленными ранее: отрицательной корреляцией ГК и ОА и положительными взаимосвязями ГК с Эт-1, ВЭФР. Аналогичные достоверные корреляции выявлены и при изучении взаимосвязей отношения АСТ/АЛТ и ОА, Эт-1, ДЭЦ, ВЭФР. Выработка ВЭФР при ХГС взаимосвязана с уровнем ВН и непосредственно участвует в патогенезе этого заболевания и прогрессировании поражения печени при инфицировании вирусом гепатита С.

Так как у пациентов с ХГ выявлены достоверные взаимосвязи средней силы, при ЦП – сильные взаимосвязи ВЭФР с маркерами фиброза, это подтверждает его значение как непрямого маркера фиброза печени. При оценке операционных характеристик ВЭФР установлена способность теста поражения эндотелия стратифицировать ХГ и ЦП. Полученные результаты близки к данным эффективности ГК и АСТ/АЛТ для диагностики выраженного фиброза/цирроза при найденных точках разделения (табл. 4). Определение ВЭФР является информативным тестом, который при точке разделения 312,3 пг/мл может с эффективно-

стью 82 % использоваться для дифференциальной диагностики минимального и умеренного фиброза печени при ХГ и выраженного фиброза у пациентов с ЦП.

По данным литературы, точку разделения 115 пг/мл для прогнозирования развития хронического гепатита можно использовать со специфичностью 67 % и чувствительностью 79 %, но любой уровень не мог предсказать развитие ЦП. Возможно, такие данные связаны с обследованием малых групп больных: 34 – с ХГС и 10 – с ЦП [7].

Приводим клинический пример диагностического значения ВЭФР. Больная А., 32 года. Диагноз: хронический гепатит С, фаза реактивации, генотип 1b. Жалобы: слабость, снижение аппетита, нарушение сна. Анамнез: диагноз установлен в 2004 г. В анамнезе – роды и переливание крови в 2000 г. Объективно: печень +1 см, мягкая, безболезненная. УЗИ: незначительные диффузные изменения в печени. Биохимический анализ крови 26.01.05 г.: билирубин – 12,4, АЛТ – 95 ед/л, АСТ- 87 ед/л, тимоловая проба – 4,4 ед. Концентрация ВЭФР составила 290,5 пг/мл, что характерно для ХГ.

При изучении комбинаций аллельных вариантов гена васкулоэндотелиального фактора роста VEGFA (G-634C) в позиции rs2010963 у здоровых преобладал генотип GC в 57,58 % ($\chi^2 = 6,4$; $p = 0,04$) (рисунок).

При этом гомозигота CC была найдена только в группе пациентов с ХГС в 12,5 %

Таблица 4

Операционные характеристики лабораторных тестов ВЭФР и фиброза печени у больных ХГ и ЦП

Тест	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %	Эффективность, %
ВЭФР, пг/мл	312,3	90	78	82
ГК, нг/мл	100,0	100	80	88
АСТ/АЛТ	1,5	69	96	82

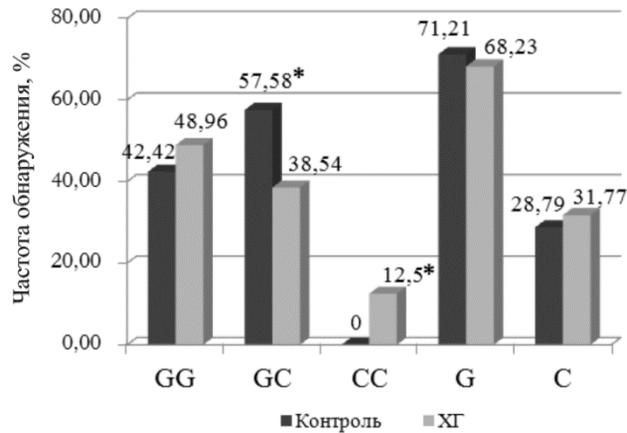


Рис. Частота обнаружения аллельных пар в полиморфных локусах гена VEGFA (G-634C) в анализируемых когортах здоровых и больных

с высокой вероятностью ($QR = 1,15$), а в популяции здоровых не обнаруживалась ($\chi^2 = 4,55$; $p = 0,001$). Достоверных различий в частоте встречаемости минорного аллеля С гена VEGFA (G-634C) в исследуемых группах не было найдено (28,79 и 31,77 %; $\chi^2 = 0,20$; $p = 0,65$; $QR = 1,14$).

Таким образом, в плане прогнозирования предрасположенности к хронизации гепатита С значимо носительство аллеля риска С в локусе гена VEGFA (G-634C) в виде гомозиготы СС. Минорный аллель С гена VEGFA (G-634C) ассоциирован с мужским полом, что подтверждает известные данные о связи мужского пола с тяжестью поражения печени при ХГ [5]. При анализе гена VEGFA в локусе G-634C наблюдалась взаимосвязь с увеличением выработки ВЭФР ($p = 0,035$), участвующего в активации механизмов неоангиогенеза и сосудистой перестройки, эндотелиальной дисфункции, ведет к портальной гипертензии и стимулирует прогрессирование фиброза. Это подтверждает нашу гипотезу о возможном негативном влиянии полиморфизмов генов патогенетически значимых молекул на характер течения заболевания и должно учитываться при прогнозировании течения ХГС [8].

ВЫВОДЫ

1. При гепатобилиарной патологии ВЭФР как показатель неоангиогенеза и ЭД является маркером тяжести поражения печени: его выработка повышена у ряда больных ЖКБ, умеренно повышена у всех пациентов с ХГ и значительно повышена на фоне ЦП и ОПП опухолевого генеза.

2. При хронических диффузных заболеваниях печени выявлены многочисленные достоверные взаимосвязи ВЭФР с рядом показателей ЭД, печеночными клинико-биохимическими синдромами, маркерами фиброза печени, уровнем вирусной нагрузки, что свидетельствует об облигатном участии ВЭФР в развитии и прогрессировании патологии печени.

3. ВЭФР может использоваться как тест дифференциальной диагностики фиброза при ХГ и ЦП с чувствительностью 90 % и специфичностью 78 %.

4. Носительство аллеля С в локусе гена VEGFA (G-634C) в виде гомозиготы СС может свидетельствовать о риске более тяжелого поражения печени при ХГС и взаимосвязано с увеличением выработки ВЭФР. Таким образом, ВЭФР и полиморфизм его гена облигатно участвуют в патогенезе ГП, активируя неоангиогенез и фиброз в печени.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ferna'ndez M., Semela D., Bruix J., Colle I., Pinzani M., Bosch M. Angiogenesis in liver disease. *Journal of Hepatology* 2009; 50: 604–620. DOI:10.1016/j.jhep. 2008.12.011.

2. Wynn A. Cellular and Molecular Mechanisms of Fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199–210.

3. Helaly G.F., Abou Shamaa L.A. Influence of hepatitis C virus infection on circulating levels of sICAM-1 and VEGF in patients with hepatitis C and hepatocellular carcinoma (HCC) and their role in enhancing detection of HCC. *Egypt J Immunol* 2006; 1 (13); 27–38.

4. Щёктова А.П. Клинико-лабораторные показатели и эндотелиальная дисфункция при заболеваниях печени, их диагностическая, прогностическая значимость и возможности использования для оценки эффективности терапии: дис.... д-ра мед. наук. Пермь 2012; 224.

5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2014; 60: 392–420.

6. Щёктова А.П., Котельникова Л.П., Мугатаров И.Н., Федачук Н.Н. Эндотелиальная дисфункция, воспаление и фиброз при гепатобилиарной патологии. *Фундаментальные исследования* 2013; 5(2): 451–455.

7. Çadrcı K, Keskin H, Okçu N. Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis Associated with Hepatitis C. *Kafkas J Med Sci* 2019; 9 (2): 74–78. DOI: 0.5505/kjms.2019.33340

8. Булатова И.А. Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизмы развития, клинико-лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2016; 50.

REFERENCES

1. Ferna'ndez M., Semela D., Bruix J., Colle I., Pinzani M., Bosch M. Angiogenesis in

liver disease. *Journal of Hepatology* 2009; 50: 604–620. DOI: 10.1016/j.jhep. 2008.12.011.

2. Wynn A. Cellular and Molecular Mechanisms of Fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199–210.

3. Helaly G.F., Abou Shamaa L.A. Influence of hepatitis C virus infection on circulating levels of sICAM-1 and VEGF in patients with hepatitis C and hepatocellular carcinoma (HCC) and their role in enhancing detection of HCC. *Egypt J Immunol* 2006; 1 (13); 27–38.

4. Shchekotova A.P. Clinical and laboratory indicators and endothelial dysfunction in liver diseases, their diagnostic and prognostic significance and possible use for evaluating the effectiveness of therapy: dis... doktora med. nauk. Perm' 2012; 224 (in Russian).

5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2014; 60: 392–420.

6. Shchekotova A.P., Kotelnikova L.P., Mugarov I.N., Fedachuk N.N. Endothelial dysfunction, inflammation and fibrosis in hepatobiliary pathology. *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; 5(2): 451–455 (in Russian).

7. Çadrcı K, Keskin H, Okçu N. Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis Associated with Hepatitis C. *Kafkas J Med Sci* 2019; 9(2):74–78. DOI: 0.5505/kjms.2019.33340

8. Bulatova I.A. Fibrosis in chronic liver diseases: mechanisms of development, clinical and laboratory assessment of progression and monitoring of therapy: avtoref. dis. ... doktora med. nauk. Perm' 2016; 50 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 07.06.2020

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

УДК 616.98:579.834.114](036.1(092

DOI: 10.17816/pmj37446-53

ИКСОДОВЫЙ КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НА ТЕРРИТОРИИ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ЦЕНТРА ЗАПАДНОГО УРАЛА

В.В. Николенко^{1}, Н.Н. Воробьева¹, Е.В. Меркурьева², А.В. Николенко¹, О.А. Суслина¹*

¹*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,*

²*Пермская краевая клиническая инфекционная больница, Россия*

LYME BORRELIOSIS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF ITS COURSE IN THE TERRITORY OF LARGE INDUSTRIAL CENTER OF WESTERN URALS

V.V. Nikolenko^{1}, N.N. Vorobyova¹, E.V. Merkuryeva², A.V. Nikolenko¹, O.A. Suslina¹*

¹*E.A. Vagner Perm State Medical University,*

²*Perm Regional Clinical Infectious Hospital, Russian Federation*

Территория Западного Урала широко известна высокими показателями заболеваемости и летальности, связанными с инфекциями, передающимися клещами, в том числе иксодовым клещевым боррелиозом. Проведено сплошное ретроспективное клинико-лабораторное обследование 1214 взрослых пациентов, госпитализированных в Пермскую краевую клиническую инфекционную больницу в 2012–2019 гг. с диаг-

© Николенко В.В., Воробьева Н.Н., Меркурьева Е.В., Николенко А.В., Суслина О.А., 2020

тел. +7 902 839 77 91

e-mail: vvn73@yandex.ru

[Николенко В.В. (контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней; Воробьева Н.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней; Меркурьева Е.В. – заведующая центром КЭ и ИКБ; Николенко А.В. – кандидат медицинских наук, доцент, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Министерства здравоохранения Пермского края, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи; Суслина О.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены и экологии человека].

© Nikolenko V.V., Vorobyova N.N., Merkuryeva E.V., Nikolenko A.V., Suslina O.A., 2020

tel. +7 902 839 77 91

e-mail: vvn73@yandex.ru

[Nikolenko V.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Infectious Diseases; Vorobyova N.N. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Infectious Diseases; Merkuryeva E.V. – Head of CE and ICH Center; Nikolenko A.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Chief Non-staff Anaesthesiologist-Reanimatologist of MOH PK, Head of Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medical Care; Suslina O.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Common Hygiene and Human Ecology].

нозом иксодового клещевого боррелиоза. Заболевание регистрируется чаще у лиц старше 50 лет, инфицирование в основном происходит при посещении леса и лесопарковых зон, что требует применения средств для снижения численности переносчиков инфекции. У каждого третьего пациента возникает микст-инфекция, где сочетаются патогены, циркулирующие в клещах на данной территории Западного Урала. Увеличение числа безэритемных форм в последние годы, вероятно, связано с развитием иммунодефицита у населения промышленного центра, а также с использованием более чувствительных и информативных методов лабораторной диагностики. Проводимая специфическая профилактика высокоэффективна, способствует предотвращению инфекции более чем в 90 % случаев.

Ключевые слова. Иксодовые клещевые боррелиозы, Западный Урал.

Objective. Since the territory of the Western Urals is widely known for its high morbidity and mortality rates associated with tick-borne infections, including ixodic tick-borne borreliosis, the study was aimed at estimation of the role of specific prevention in the prevalence of ITB.

Materials and methods. A continuous retrospective clinical and laboratory analysis of 1214 adult patients admitted to Perm Regional Clinical Infectious Disease Hospital with lyme - borreliosis in 2012-2019 was carried out.

Results. The disease is registered more often in persons over 50 years old, infection mainly occurs while visiting forests and park zones that requires the use of means of protection to reduce the number of the carriers of infection. Every third patient has mixed infection, where pathogens circulating in the ticks of the given territory of the Western Urals are combined. The increase in the number of non-erythemic forms in the recent years is probably associated with the development of immunodeficiency in the population of the industrial center, as well as with the use of more sensitive and informative methods of laboratory diagnostics.

Conclusions. Specific prophylaxis is highly effective, helping to prevent infection in more than 90% of cases.

Keywords. Lyme borreliosis, Western Urals.

ВВЕДЕНИЕ

Территория Западного Урала известна высокими показателями заболеваемости и летальности, связанными с инфекциями, возбудители которых передаются клещами: иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ), клещевым энцефалитом (КЭ), моноцитарным эрлихиозом, гранулоцитарным анаплазмозом [1–4]. ИКБ, вызванный *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi*), является значимой проблемой для здравоохранения Российской Федерации, что связано с наличием стабильных природных очагов, полиорганными поражениями и формированием хронических форм инфекции [5–7]. По данным Роспотребнадзора к началу второй декады лета 2020 г. в Пермском крае зарегистрировано более 13 000 случаев присасывания клещей рода *Ixodes persulcatus*, что в очередной раз подтверждает наличие активно функциони-

рующего природного очага инфекций с трансмиссивным механизмом передачи [8]. Уровень заболеваемости населения ИКБ в крае достоверно превышает аналогичный показатель Российской Федерации в несколько раз (рис. 1), составив в эпидсезоны 2018, 2019 гг. 8,1 и 7,3 на 100 тыс. населения, при этом превысив заболеваемость в России в 1,8 и 1,3 раза соответственно [9].

Цель исследования – изучение клинико-эпидемиологических особенностей течения иксодового клещевого боррелиоза на территории крупного промышленного центра западного Урала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено сплошное ретроспективное клинико-лабораторное обследование 1214 взрослых пациентов, поступивших в Пермскую краевую клиническую инфекционную больницу в 2012–2019 гг. с диагно-

зом ИКБ. Жителями г. Перми явились 956 человек ($78,7 \pm 1,2$ %), Пермского края – 258 ($21,3 \pm 1,2$ %). Мужчин – 543 ($44,7 \pm 1,4$ %), женщин – 671 ($55,3 \pm 1,4$ %), в возрасте до 20 лет находились 28 человек

($2,3 \pm 0,4$ %), 21–30 лет – 119 ($9,8 \pm 0,9$ %), 31–40 лет – 148 ($12,2 \pm 0,9$ %), 41–50 лет – 167 ($13,7 \pm 1,0$ %), 51–60 лет – 422 ($34,8 \pm 1,4$ %), старше 61 года – 330 ($27,2 \pm 1,3$ %).

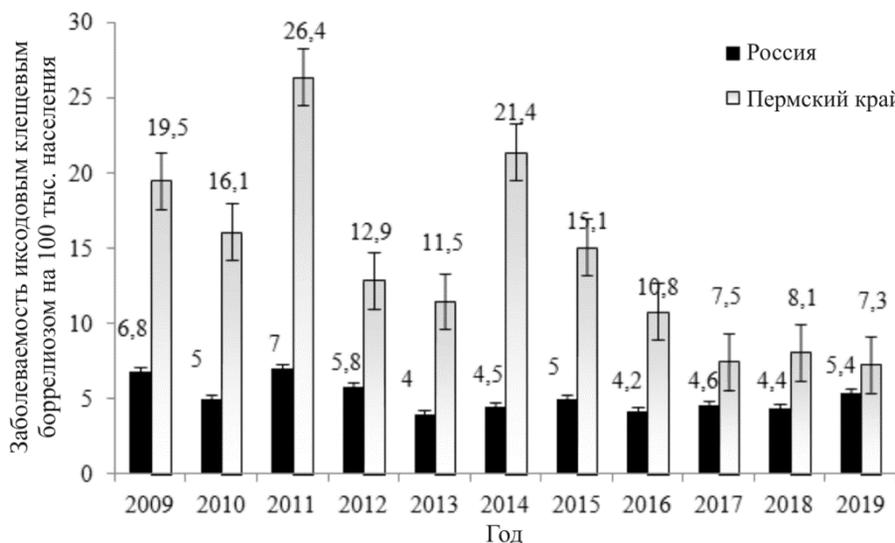


Рис. 1. Динамика заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом в 2009–2019 гг. в России и Пермском крае на 100 тыс. населения

Помимо информации об эпидемиологическом анамнезе, результатов общесоматического, неврологического, кардиологического обследований, для верификации ИКБ в иммуноферментном анализе и иммуноблоте исследовали сыворотки крови на наличие специфических антител. Из инструментальных методов (по показаниям) применялись ультразвуковое обследование органов брюшной полости, компьютерная и магнитно-резонансная томографии головного мозга.

Статистическую обработку анализов проводили с использованием Microsoft Excel 2000 и Statistica 6. Определяли среднее арифметическое и ошибку ($M \pm m$), медианы (Me) и квартили (Q_1, Q_3), достоверность отличий двух независимых выборок с помощью t -критерия (гомоскедастического при равен-

стве дисперсий, гетероскедастического – при неравенстве). Зависимость количественных признаков оценивалась с помощью коэффициента корреляции (r), зависимость качественных признаков оценивали по критерию 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные эпидемиологического анамнеза показали, что сезон активности клещей в Пермском крае традиционно начинается в апреле и заканчивается в сентябре, причем лидирующие позиции обычно занимает июнь (рис. 2), однако в определенные годы пик присасывания может соответствовать более позднему периоду (июлю – в 2011, 2014 гг.) или затягиваться до ноября (2013 г.), что может быть связано с изменением активности клещей за счет аномальных природных условий и

увеличения численности их популяции. Выявленная взаимообусловленность заболеваемости ИКБ и сезоном активности клещей

($r = 0,812$; $p < 0,001$) связана с длительностью периода инкубации заболевания, который в среднем составляет 14,2 [10,8; 16,3] дня.

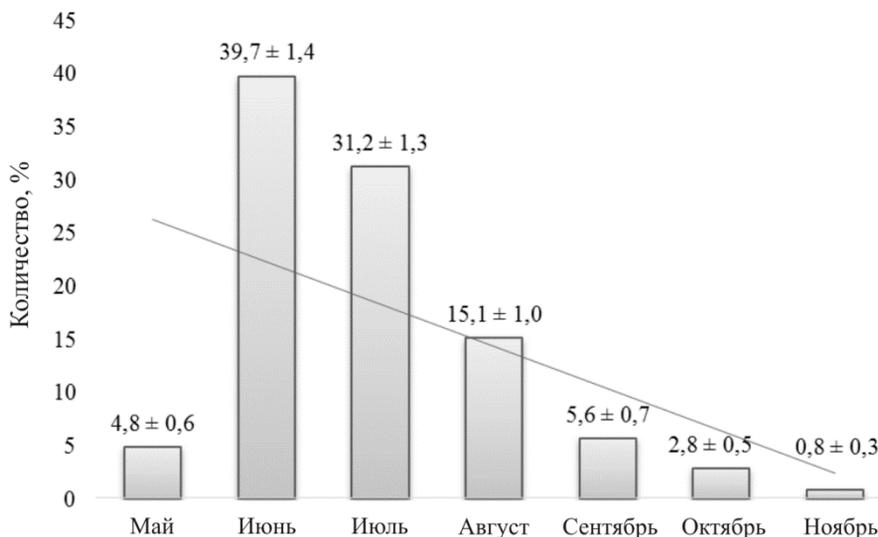


Рис. 2. Многолетняя внутригодовая динамика активности присасывания клещей в весенне-осенние периоды на территории Пермского края (с 2012 по 2019 г.)

По результатам лабораторных исследований уровень инфицированных *B. burgdorferi* иксодовых клещей в Пермском крае варьируется от 41,8 до 59,2 %, причем территориями с повышенным риском инфицирования в 2019 г. являлись Оханский, Больше-сосновский и Чердынский районы, где заболеваемость колебалась в пределах 17,4–39,1 на 100 тыс. населения [6].

Заражение пациентов боррелиозом на территории края в основном происходит при посещении леса и лесопарковых зон (у 896 человек; 73,8 ± 1,3 %), что согласуется с наблюдениями отечественных исследователей [10,11]. Однако часть больных ИКБ (318 человек; 26,2 ± 1,3 %) отрицали факт присасывания клещей, что необходимо учитывать при диагностике заболевания.

Среди групп риска по заболеваемости ИКБ чаще были пенсионеры (52,9 ± 1,4 %),

реже работники производственной (24,5 ± 1,2 %) и непроизводственной (21,1 ± 1,2 %) сфер. Неработающих лиц было незначительное количество (1,5 ± 0,3 %). Среди заболевших доминировали лица старше 50 лет (61,2 ± 1,4 %).

Следует отметить, что у каждого третьего пациента боррелиоз протекал в виде микстинфекции (201 человек; 33,0 ± 1,3 %). Часто регистрировалось сочетание ИКБ и гранулоцитарного анаплазмоза человека – у 139 пациентов (11,5 ± 0,9 %). У 59 (4,9 ± 0,6 %) обследованных было выявлено сочетанное течение ИКБ с различными формами КЭ (лихорадочной, очаговой, инаппарантной). Реже наблюдалась комбинация боррелиоза с моноцитарным эрлихиозом – у 6 (0,4 ± 0,2 %), геморрагической лихорадкой с почечным синдромом – у 2 (0,2 ± 0,1 %), норовирусной и цитомегаловирусной инфекциями – по одному больному (0,1 ± 0,1 %).

Среди обследованных пациентов каждый второй обратился за медицинской помощью на 1–3-й день заболевания – $49,2 \pm 1,4$ % (579 человек). Однако у половины пациентов – у $50,8 \pm 1,4$ % (635) выявлена поздняя обращаемость за медицинской помощью (на 4-й день и позднее), что может способствовать прогрессированию инфекции.

Диагноз устанавливался с учетом клинико-патогенетической классификации (2012) [12]. Более чем у половины госпитализированных – в $54,0 \pm 1,4$ % случаев (у 655 пациентов) – заболевание протекало с развитием I (локализованной) стадии ИКБ, в $36,2 \pm 1,4$ % (440) – II (диссеминированной) стадии, в $9,8 \pm 0,9$ % (119 чел.) – III (хронической) стадии. Следует отметить, что, согласно данным отечественной литературы [9], ранее в Пермском крае I стадия ИКБ с развитием эритемы регистрировалась в два раза чаще, чем II стадия, составляя 80–90 % от обследованного контингента заболевших. В настоящее время течение инфекции характеризуется развитием более частой диссеминации возбудителя, что свидетельствует об улучшении методов лабораторной диагностики, а также о возможном снижении иммунитета в данном регионе.

Локализованная стадия с развитием эритемной формы характеризовалась появлением патогномичного симптома – мигрирующей эритемы, размеры которой варьировались от 5 до 55 см и в среднем составили $14,5$ [12,6; 18,4] см. Большая часть пациентов при госпитализации указывали на болезненность, зуд, жжение в месте «покраснения» (у 563 человек; $85,9 \pm 1,4$ %), более чем у одной пятой доли (у 162; $24,7 \pm 1,7$ %) определялся регионарный лимфаденит, реже – артралгии и миалгии (у 53; $8,0 \pm 1,1$ %). При «отцветании» эритемы регистрировались шелушение эпидермиса и пигментация (у 521;

$79,5 \pm 1,6$ %). Симптомы интоксикации имели место в $14,8 \pm 1,4$ % случаев (у 97), были умеренно выражены, проявлялись подъемом температуры до $37,9$ °С, слабостью, недомоганием, длительностью до 3 [2,1; 4,2] дней.

Вторая стадия ИКБ характеризовалась ранней диссеминацией инфекции с развитием безэритемной формы. При этом наблюдался синдром интоксикации в $59,7 \pm 2,3$ % случаев (263 человека), подъем температуры до $38,9$ °С. В $8,8 \pm 1,4$ % случаев (39) отмечалось поражение кожи с появлением вторичных эритем различной локализации, опорно-двигательного аппарата в виде упорных артралгий, миалгий – в $5,2 \pm 1,1$ % случаев (23 чел.), нервной системы в виде невритов черепных нервов (чаще лицевого нерва) – в $3,2 \pm 0,8$ % (14), серозного менингита – в $0,5 \pm 0,3$ % (2). Поражение сердечно-сосудистой системы регистрировалось в $1,4 \pm 0,6$ % случаев (6 чел.) и проявлялось миокардитами с легким и латентным течением, нарушением ритма и проводимости, развитием атриовентрикулярной блокады I–II степени. Нарушения со стороны печени наблюдались в $0,7 \pm 0,1$ % (3 человек) случаев в виде изменений функциональных проб – повышения уровня трансаминаз и прямого билирубина.

Следует заметить, что диссеминированная стадия может проявляться сочетанным поражением указанных систем в $15,2 \pm 1,7$ % случаев (67).

При развитии клинической картины III стадии отмечается более частое, чем при II стадии ($2 = 146,06$; $p = 0,000$), поражение суставов – в $80,7 \pm 3,6$ % случаев (96), которое характеризуется прогрессирующими артралгиями, переходящими в хронические рецидивирующие артриты. В эту стадию достоверно чаще ($2 = 18,64$; $p = 0,000$) диагностируются прогрессирующие невриты, полирадикуло-

невропатии – в $14,3 \pm 3,2$ % случаев (17), а также и поражение сердечно-сосудистой системы ($2 = 66,74; p = 0,000$) – в $24,4 \pm 3,9$ % (29) – в виде артериальной гипертензии, коронарной недостаточности. В $8,4 \pm 2,5$ % (10) наблюдались сочетанные полиорганные поражения. Известно, что с течением времени сам инфекционный агент играет уже значительно меньшую роль, хотя воспалительный процесс сохраняется и поддерживается сложными клеточными и гуморальными нарушениями с подключением аутоиммунных механизмов [5, 13, 14].

Все пациенты, госпитализированные в стационар, получали антибактериальную специфическую терапию в соответствии со стадией заболевания и степенью тяжести, а также патогенетическое и симптоматическое лечение на основании имеющихся стандартов [15].

Особое место при ИКБ занимает специфическая профилактика заболевания. К настоящему времени специфических иммунобиологических препаратов для предотвращения боррелиоза не разработано, однако с указанной целью с конца 90-х гг. прошлого столетия применяются препараты группы тетрациклинов (доксциклин), а с начала текущего века к рекомендациям добавлены макролиды (азитромицин) [10, 16]. По данным Краевого центра клещевых инфекций с 2015 по 2019 г. специфическую профилактику препаратами группы тетрациклинов получили 4220 человек, азитромицином – 2596, из них заболевание наблюдалась лишь в $1,1 \pm 0,2$ % (48) и $1,3 \pm 0,2$ % (36) случаев ($2 = 0,371; p > 0,05$) соответственно, что не превышает показатели других регионов России – 1,4 % [5, 16], и указывает на высокую эффективность применения обеих групп антибактериальных средств и отсутствия формирования к ним резистентности у *B. burgdorferi*.

Таким образом, ИКБ является актуальной инфекционной нозологией для Пермского края с ежегодным значительным превышением показателей заболеваемости населения в сравнении с данными РФ. Заболевание регистрируется чаще у лиц старше 50 лет, инфицирование в основном происходит при посещении леса и лесопарковых зон, что требует применения средств для снижения численности переносчиков инфекции. У каждого третьего пациента возникает микст-инфекция, где сочетаются патогены, циркулирующие в клещах на данной территории Западного Урала. Увеличение числа безэритемных форм в последние годы, вероятно, связано с развитием иммунодефицита у населения промышленного центра, а также с использованием более чувствительных и информативных методов лабораторной диагностики. Проводимая специфическая профилактика высокоэффективна, способствует предотвращению инфекции более чем в 90 % случаев.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бондаренко А.Л., Зыкова И.В., Аббасова С.В., Тихомолова Е.Г., Нехорошкина Е.Л. Микст-инфекция клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов. Инфекционные болезни 2011; 4: 54–63.
2. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. Под ред. А.Л. Гинцбурга, В.Н. Злобина. М.: Наука 2013; 463.
3. Коренберг Э.И., Николенко В.В., Воробьева Н.Н. Непрямая реакция иммунофлюоресценции в лабораторной диагностике ИКБ. Медицинская паразитология и паразитарные болезни 2000; 3: 19–23.
4. Николенко В.В., Воробьева Н.Н., Меркурьева Е.В., Николенко А.В., Суслина О.А.,

Окисhev M.A., Рожкова Д.К. Клинико-эпидемиологические особенности течения клещевого энцефалита в Пермском крае. Пермский медицинский журнал 2020; 37 (3): 18–25.

5. Баранова Н.С., Стирин Н.Н., Шитова Е.Г., Степанов И.О. Поражение нервной системы на отдаленных стадиях Лайм-боррелиоза. Журнал неврологии и психиатрии 2010; 2: 90–96.

6. Конькова-Рейдман А.Б. Клещевые нейроинфекции: клиническая характеристика, иммунопатогенез и новые фармако-терапевтические стратегии Терапевтический архив 2016; 11: 55–61.

7. Мельникова О.В., Андиев Е.И. Эпидемиологические проявления клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов в Иркутске (1995–2016 гг.). Инфекция и иммунитет 2017; 5: 463.

8. Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю, available at: <http://59.rosпотребнадzor.ru/265>

9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Пермском крае в 2019 году: Государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, available at: http://59.rosпотребнадzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=062a06bf-3224-4d55-92b6-b841b7358072&groupId=10156

10. Воробьева Н.Н. Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. Пермь: Урал-Пресс 1998; 136.

11. Оборин М.С., Артамонова О.А. Теоретические аспекты анализа научных работ по изучению клещевых инфекций. Антропогенная трансформация природной среды 2015; 1: 51–57.

12. Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Воробьева Н.Н., Фризен В.И.

Серонегативный вариант эритемной формы иксодовых клещевых боррелиозов. Здоровье населения и среда обитания 2012; 1 (226): 6–8.

13. Емельянова А.Н., Калинина Э.Н., Чупрова Г.А., Муратова Е.А., Веселова Е.В. Характеристика некоторых клещевых трансмиссивных инфекций в Забайкалье. Журнал инфектологии 2015; 7 (3): 34–35.

14. Сокова Е.А., Суздальцев А.А. Характеристика больных иксодовым клещевым боррелиозом в Самарской области в 1999–2012 гг. Инфекционные болезни 2013; 11 (приложение 1): 371.

15. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н.Д. Ющук, Ю.А. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа 2019; 1104.

16. Рахманова А.Г., Щербак Н.Я., Козловская Е.В., Андреева Н.В., Улюкин И.М. Профилактика клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов в условиях мегаполиса. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2015; 1: 404–405.

REFERENCES

1. Bondarenko A.L., Zykova I.V., Abbasova S.V., Tibomolova E.G., Nekhorosbkina E.L. Mixed infection of tick-borne encephalitis and ixodic tick-borne borreliosis. *Infekcionnye bolezni* 2011; 4: 54–63 (in Russian).

2. Natural focal infections transmitted by ixodid ticks. Pod red. A.L. Gincburga, V.N. Zlobina. Moscow: Nauka 2013; 463 (in Russian).

3. Korenberg Je.I., Nikolenko V.V., Vorob'eva N.N. Indirect reaction of immunofluorescence in laboratory diagnosis of ITB. *Med. parazitologija i parazitarnye bolezni* 2000; 3: 19–23 (in Russian).

4. Nikolenko V.V., Vorob'eva N.N., Merkur'eva E.V., Nikolenko A.V., Suslina O.A., Okishev M.A., Rozhkova D.K. Clinical and epide-

miological features of the course of tick-borne encephalitis in the Perm region. *Perm medicinskij zhurnal* 2020; 37 (3): 18–25 (in Russian).

5. Baranova N.S., Spirin N.N., SHipova E.G., Stepanov I.O. Damage to the nervous system in the late stages of Lyme borreliosis. *ZHurnal neurologii i psikiatrii* 2010; 2: 90–96 (in Russian).

6. Kon'kova-Rejzman A.B. Tick-borne neuroinfections: clinical characteristics, immunopathogenesis and new pharmacotherapeutic strategies. *Terapevticheskij arhiv* 2016; 11: 55–61 (in Russian).

7. Mel'nikova O.V., Andaev E.I. Epidemiological manifestations of tick-borne encephalitis and ixodic tick-borne borreliosis in Irkutsk (1995–2016). *Infekciya i immunitet* 2017; 5: 463 (in Russian).

8. Upravlenie federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka po Permskomu kraju, available at: http://59.rosпотребнадзор.ru/265/-asset_publisher/y5CG/content (in Russian).

9. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Perm region in 2019: Gosudarstvennyj doklad. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka, available at: http://59.rosпотребнадзор.ru/c/document_library/get_file?uuid=062a06bf-3224-4d55-92b6-b841b7358072&groupId=10156 (in Russian).

10. Vorob'eva N.N. Clinic, treatment and prevention of ixodic tick-borne borreliosis. Perm': Ural-Press 1998; 136 (in Russian).

11. Oborin M.S., Artamonova O.A. Theoretical aspects of the analysis of scientific works on the study of tick-borne infections.

Antropogennaya transformaciya prirodnoj sredy 2015; 1: 51–57 (in Russian).

12. Teterin V.YU., Korenberg E.I., Nefedova V.V., Vorob'eva N.N., Frizen V.I. Seronegative variant of erythematous form of ixodic tick-borne borreliosis. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* 2012; 1 (226): 6–8 (in Russian).

13. Emel'yanova A.N., Kalinina E.N., SHuprova G.A., Muratova E.A., Veselova E.V. Characteristics of some tick-borne vector-borne infections in Transbaikal. *ZHurnal infektologii* 2015; 7 (3): 34–35 (in Russian).

14. Sokova E.A., Suzdal'cev A.A. Characteristics of patients with ixodic tick-borne borreliosis in the Samara region in 1999–2012. *Infekcionnye bolezni* 2013; 11 (prilozhenie 1): 371 (in Russian).

15. Infectious diseases. Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. N.D. Jushhuk, Ju.A. Vengerova. Moscow: GJeOTAR-Media 2019; 1104 (in Russian).

16. Rabmanova A.G., Shcherbak N.YA., Kozlovskaya E.V., Andreeva N.V., Ulyukin I.M. Prevention of tick-borne encephalitis and ixodic tick-borne borreliosis in a megalopolis. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ih resheniya* 2015; 1: 404–405 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 07.06.2020

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.7 – 073.5-15 – 073.65

DOI: 10.17816/pmj37454-61

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕПЛОВИЗОРА В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.Е. Виндерлих¹, Н.Б. Щеколова^{2}*

¹*Марийский государственный университет, г. Йошкар-Ола,*

²*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия*

USE OF THERMAL IMAGER IN COMPLEX DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MUSCULOSKELETAL SYSTEM DISEASES: LITERATURE REVIEW

M.E. Vinderlikh¹, N.B. Schekolova^{2}*

¹*Mari State University, Yoshkar-Ola,*

²*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

На основе обзора отечественной и зарубежной литературы представлен опыт применения тепловизора в диагностике и лечении заболеваний опорно-двигательной системы. Использован библиографический метод. Рассмотрена краткая история применения тепловидения в зарубежной и отечественной практике, выделены проблемные аспекты предложенной технологии, проведен анализ использования тепловизоров в диагностике и лечении заболеваний опорно-двигательной системы. Определены возможные перспективы развития тепловидения в отечественной медицинской практике.

Ключевые слова. Тепловидение, тепловизор, диагностика, лечение, опорно-двигательная система.

The experience of using thermal imager in diagnosis and treatment of musculoskeletal system diseases based on review of domestic and foreign literature is presented in the paper. Bibliographical method was applied. A short history of using thermovision in foreign and domestic practice is considered, the problem aspects of the offered technology are accentuated, the use of thermal imager in diagnosis and treatment of musculoskeletal system diseases is analyzed. The possible prospects for development of thermovision in domestic medical practice are determined.

Keywords. Thermovision, thermal imager, diagnosis, treatment, musculoskeletal system.

© Виндерлих М.Е., Щеколова Н.Б., 2020

тел. +7 912 886 94 38

e-mail: nb_sh@mail.ru

[Виндерлих М.Е. – кандидат медицинских наук, травматолог-ортопед, старший преподаватель; Щеколова Н.Б. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии].

© Vinderlikh M.E., Schekolova N.B., 2020

tel. +7 912 886 94 38

e-mail: nb_sh@mail.ru

[Vinderlikh M.E. – Candidate of Medical Sciences, traumatologist-orthopedist, Senior Lecturer; Schekolova N.B. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery].

ВВЕДЕНИЕ

Тепловидение (название термина в отечественной практике) или термография (название термина в зарубежной практике) является неинвазивной бесконтактной технологией, позволяющей проводить диагностику на основе измерения и визуализации инфракрасного излучения. Основным условием, определяющим развитие медицинского тепловидения, является наличие соответствующей аппаратуры – тепловизоров. При осуществлении диагностики с помощью тепловизора использован физический принцип: температурное поле на поверхности любого тела (в том числе и на коже человека) отражает внутренние воспалительные процессы, происходящие в организме [1, 2].

Тем не менее, хотя существуют различные исследования, касающиеся применения инфракрасного теплового изображения в качестве диагностического инструмента в медицине, до настоящего времени нам не известно о каком-либо систематическом обзоре, исследующем его полезность в диагностике и лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата. Осуществлен краткий анализ имеющихся исследований отечественных и зарубежных специалистов с целью определения возможности применения инфракрасного тепловидения и перспектив развития методики в травматологии и ортопедии.

ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕПЛОВИЗОРОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ И ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИИ

Методология тепловидения нашла применение в медицине с середины прошлого века. За рубежом первой публикацией по этому вопросу стало сообщение доктора R.N. Lawson из Канады о возможности диаг-

ностики рака молочной железы с помощью термографии [2]. Начиная с 60-х гг. XX в. число исследований и публикаций по использованию этого метода в медицине лавинообразно росло, а сама термография активно развивалась.

Первые тепловизоры в медицине появились благодаря разработкам военной техники. В Советском Союзе такие работы начались в 1950-е гг., а первой открытой публикацией по тепловидению стал доклад М.М. Мирошникова и соавт. [3] на XV Чтениях им. академика Д.С. Рождественского в 1961 г.

С начала 1960-х гг. началась серийная разработка, выпуск и совершенствование тепловизоров, что позволило создать в СССР широкую сеть тепловизионных центров и кабинетов на базе различных медицинских учреждений. К концу XX в. тепловидение активно использовалось как в отечественной, так и в зарубежной медицинской диагностике и клинической практике. Но, необходимо отметить, что у данной технологии существует ряд ограничений и проблем, которые привели в дальнейшем к снижению интереса к тепловидению в научном сообществе и среди практикующих специалистов.

В значительном количестве случаев тепловидение дает важную, но только дополнительную информацию к клинико-рентгенологическим, лабораторным и другим данным. Ценность тепловизионных исследований при различных формах патологии неодинакова, так как степень теплового проявления патологических процессов у различных пациентов и при разнообразных диагнозах может значительно отличаться. Также в ряде случаев при явной патологии по данным нативного обследования не выявляются нарушения нормальной термотопографии исследуемой области. Объяснением этому факту служит то,

что организм нивелирует возможные температурные нарушения. При тепловизионном исследовании регистрируется лишь термогенез самих поверхностных тканей, а глубинное «тепло» шунтируется и видоизменяется при прохождении через кожу, жировую клетчатку, связочный и костный аппарат.

Оценка информации исключительно статической нативной тепловой картины не только не приносит желаемых результатов распознавания различной патологии или клинических синдромов, но и дискредитирует тепловидение как функциональный метод инструментальной диагностики. Поэтому еще одной причиной спада интереса к тепловидению является переоценка и недоучет диагностических возможностей тепловидения. Вместе с тем существуют такие клинические ситуации, когда только на основании термограмм можно сделать верные заключения, то есть тепловидение несет новый вид информации, который присущ только этому методу, и может получить «вторую жизнь» в современных условиях развития медицинских технологий.

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕПЛОВИЗОРА
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
В ЗАРУБЕЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Термография в зарубежной медицинской практике ортопедов получила применение при проведении обследований различных нарушений и травм костно-мышечной системы и соединительной ткани. Это объясняется тем, что диагностические тесты с использованием ионизирующего излучения могут привести к проблемам у пациентов, поэтому инфракрасное тепловидение незаменимо при диагностике различных повреждений костно-мышечной системы [4, 5].

Методика позволяет обнаруживать локальные колебания температуры, такие как те, которые возникают при воспалительных состояниях, связанных с различными патологическими нарушениями, включая травмы опорно-двигательного аппарата [6].

Например, китайские исследователи H.Y. Zhang, B.Y. Cho, H.S. Kim, Y.E. Cho в своей статье приводят положительные результаты использования термографической диагностики при травме шейного отдела позвоночника [7].

Американские исследователи M. Bernstein, G. Nichols, J. Blair успешно применили термографию для диагностики и последующего лечения травмы позвоночника тупым предметом, при которой отсутствовали внешние проявления [8].

K.B. Hosie, J. Wardrope, A.C. Crosby, D.G. Ferguson использовали термографию для диагностики переломов лопаточной кости [9].

Положительно оценивают результаты применения термографии при диагностике и лечении различных повреждений костно-мышечной системы B.B. Lahiri, S. Bagavathiarpan, T. Jayakumar, J. Philip [10]. Вместе с тем E. Sanchis-Sanchez, C. Vergara-Hernandez, R.M. Cibrian, R. Salvador, E. Sanchis, P. Codocerc-Franch, проведя обзор результатов различных медицинских исследований с помощью термографии в диагностике костно-мышечных травм, делают вывод об отсутствии диагностической точности инфракрасного теплового изображения у пациентов с травмой опорно-двигательного аппарата [11].

Во многом данная ситуация определяется недостатками используемой аппаратуры и ее ограничениями, что влияет на качество проведения процедуры. Например, K. Ammer [1] отмечает, что при применении метода термографии на точность ортопедической диагно-

стики влияет качество технического обеспечения процедуры, используемое оборудование и возможности обработки изображений.

Начавшееся несколько лет назад внедрение недорогих камер может повысить доступность термографии для широкого круга пациентов, которая до сих пор была возможна только в специализированных медицинских учреждениях. Подобные устройства имеют тепловое разрешение 0,1 °С, что является приемлемым для медицинского применения и, несмотря на определенные ограничения, может найти широкое применение в повседневной клинической практике [12].

Развитие информационных технологий и мобильных приложений позволяет сделать термографию не только недорогой процедурой, но также быстрой и удобной в использовании. На это указывают Т. Kanazawa et al. [13], оценивающие положительно применение смартфона в мобильной термографии для оценки субклинического течения воспаления.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕПЛОВИДЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В РОССИЙСКОЙ ПРАКТИКЕ

В отечественной медицинской практике в ходе различных клинических исследований были установлены отклонения от температурных норм и термотопологии при различных заболеваниях позвоночника.

По мнению ряда авторов [14–16], тепловидение значительно расширяет возможности диагностики, его следует использовать как дополнительное исследование при болях в спине и суставах, что дополняет традиционные методы диагностики. При проведении исследований позвоночного столба с помощью тепловизора можно выявить функциональные нарушения на ранней стадии забо-

левания, когда еще отсутствуют структурные изменения. Например, В.И. Виноградов и соавт. [17] указывают, что при обследовании пациентов с остеохондрозом позвоночника термографические признаки остеохондроза выявлялись при отсутствии таковых на рентгенограммах. Термографическая визуализация позволила исследователям выявить различные нейрососудистые нарушения еще до появления клинической картины. И.А. Жарова [18] отмечает положительный эффект использования тепловидения у больных остеохондрозом и плоскостопием для оценки функционального состояния опорно-двигательной системы до и после проведения курса физической реабилитации.

Тепловидение нашло свое применение в ряде крупных медицинских учреждений Российской Федерации. Например, метод функционального тепловидения широко используется в Нижегородском НИИ травматологии и ортопедии с 1977 г. На сегодняшний день разработаны оригинальные методики обследований и диагностические критерии оценки исследуемой патологии, многие из которых имеют мировую новизну и защищены патентами, в том числе и в области ортопедии. Например, при остеохондрозе различных отделов позвоночника проводится диагностика вертебрального и различных клинических вариантов экстравертебральных синдромов (мышечно-тонические, нейродистрофические, нейрососудистые, корешковые расстройства). Другое направление предусматривает проведение контроля эффективности различных методов лечения, что вызывает все больший интерес, так как высокая информативность тепловидения при отсутствии противопоказаний делает возможным многократное проведение обследования на протяжении всего периода лечения больного. Например, разрабо-

тан способ прогнозирования эффективности лечения больных с корешковыми и рефлекторными синдромами поясничного остеохондроза радоновыми ваннами [19].

Еще одним направлением выступает применение тепловизионных исследований в ходе оперативных вмешательств. Мировую научную новизну проблемы обеспечили исследования последних лет, касающиеся операций на позвоночнике по поводу грыж межпозвонковых дисков и опухолей спинного мозга. Ценность получаемой информации стала причиной того, что в настоящее время тепловидение регулярно используется в ходе подобных оперативных вмешательств для решения различных диагностических, тактических и прогностических задач. Например, на сегодняшний день разработаны:

- способ оценки нарушений нервной проводимости спинномозговых корешков, компримированных грыжей межпозвонкового диска;

- способ прогнозирования восстановления нарушенных функций после декомпрессии корешков конского хвоста;

- способ интраоперационной диагностики боковой локализации грыжи поясничного межпозвонкового диска [20–22].

И.С. Кожевникова [20], проведя обзор литературы о применении тепловидения в современной медицине, отмечает, что недостаток в объективности данных анализа термограмм можно нивелировать, основываясь на применении унифицированных автоматических программ для обработки термоизображений.

На сегодняшний день автоматические методы анализа только разрабатываются, лишь частично внедряются в практику медицинских исследований, но в научной среде уже давно говорят о необходимости расши-

рения практики применения автоматического анализа термограмм.

Выводы

Проведенный обзор позволяет сделать вывод о том, что использование термографии в клинической практике в настоящее время носит прогрессирующий характер. Тепловидение как метод медицинской диагностики имеет высокий потенциал в ортопедии, так как различные патологии дают изотермические изменения, которые возможно регистрировать на термограммах. Рассматриваемая методика позволяет проводить мониторинг лечения (как хирургического, так и консервативного), повторять исследование в динамике, предоставляет дополнительную диагностическую информацию по ряду различных патологий. Преимуществом методики выступает ее абсолютная неинвазивность, универсальность, простота в выполнении и безопасность как для врача, так и для пациента.

В то же время широкого применения в клинической практике тепловидение не получило из-за недостатка в объективности данных анализа термограмм. Изменить ситуацию возможно на основе применения современных тепловизоров, имеющих высокое разрешение, а также использования унифицированных автоматических программ для обработки термоизображений [20, 22].

Несмотря на определенные ограничения, тепловидение может найти свое место в клинической практике, а с широким распространением небольших и недорогих инфракрасных камер, возможно, станет частью обычной диагностической оценки. Следует полагать, что со временем тепловидение станет обязательным методом в комплексе интраоперационной диагностики в травма-

тологии и ортопедии при лечении заболеваний опорно-двигательной системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ring E.F.J., Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine. *Physiol Meas* 2012; 33: 33–46.

2. Lawson R.N. Implications of surface temperatures in the diagnosis of breast cancer. *Canad Med Assoc J* 1956; 4 (75): 309–310.

3. Мирошников М.М., Колесов С.Н., Стулин И.Д., Перцов О.Л., Соболев Н.Ф. Медицинское тепловидение: история, современное состояние, перспективы развития. Тепловидение в медицине – СО РАН, available at: http://bibl.laser.nsc.ru/download/2006/PO_sec4.pdf.

4. Mettler F.A., Bhargavan M., Faulkner K. Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and worldwide: frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources 1950–2007. *Radiology* 2009; 253: 520–531.

5. Hall E.J., Brenner D.J. Cancer risks from diagnostic radiology: the impact of new epidemiological data. *Br J Radiol* 2012; 85: 1316–1317.

6. Fitzgerald A., Berentson-Shaw J. Thermography as a screening and diagnostic tool: a systematic review. *N Z Med J* 2012; 125: 80–91.

7. Zhang H.Y., Cho B.Y., Kim H.S., Cho Y.E. Thermo-graphic diagnosis of whiplash injury with/without radiculopathy. *Key Eng Mater* 2006; 845: 321–323.

8. Bernstein M., Nichols G., Blair J. The use of black and white infrared photography for recording blunt force injury. *Clin Anat* 2013; 26: 339–346.

9. Hosie K.B., Wardrope J., Crosby A.C., Ferguson D.G. Liquid crystal thermography in the diagnosis of scaphoid fractures. *Arch Emerg Med* 1987; 4: 117–120.

10. Labiri B.B., Bagawathiappan S., Jayakumar T., Philip J. Medical applications of infrared thermography: a review. *Infrared Phys Technol* 2012; 55: 221–235.

11. Sanchis-Sánchez E., Vergara-Hernández C., Cibrián R.M., Salvador R., Sanchis E., Codoñer-Franch P. Infrared Thermal Imaging in the Diagnosis of Musculoskeletal Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Roentgenology* 2014; 203: 875–882.

12. Ammer K. Repeatability of identification of hot spots in thermal images is influenced by image processing. *Thermology Int* 2011; 21: 40–46.

13. Kanazawa T., Nakagami G., Goto T. Use of smartphone attached mobile thermography assessing subclinical inflammation: a pilot study. *J Wound Care* 2016; 25: 177–180.

14. Дехтярев Ю.П., Нечиторук В.И., МIRONENKO С.А., Венгер Е.Ф., Дунаевский В.И., Котовский В.И., Соловьев Е. Применение дистанционной инфракрасной термографии в диагностике заболеваний и последствий травм у спортсменов. *Электроника и связь. Тематический выпуск «Электроника и нанотехнологии»* 2009; 1: 220–223.

15. Дехтярев Ю.П., Нечиторук В.И., МIRONENKO С.А., Ковальчук И.С., Венгер Е.Ф., Дунаевский В.И., Котовский В.И. Инфракрасная дистанционная термография как вспомогательный метод в диагностике и лечении вертеброгенных болей у спортсменов. *Электроника и связь. Тематический выпуск «Электроника и нанотехнологии»* 2010; 3: 122–125.

16. Дехтярев Ю.П., Нечиторук В.И., МIRONENKO С.А., Ковальчук И.С., Венгер Е.Ф., Дунаевский В.И., Котовский В.И. Место и роль дистанционной инфракрасной термо-

графии среди современных диагностических методов. Электроника и связь. Тематический выпуск «Электроника и нанотехнологии» 2010; 2: 192–196.

17. Виноградов В.И., Веретенев И.С., Следко В.Н. Некоторые аспекты применения термографии при реабилитации пациентов с нарушением функций опорно-двигательной и нервной систем. Функциональная диагностика 2005; 3:72–78.

18. Жарова И.А. Показатели термографии у больных остеохондрозом и плоскостопием до и после курса физической реабилитации. Физическое воспитание студентов творческих специальностей 2005; 2: 66–73.

19. Колесов С.Н., Воловик М.Т., Прилучный М.Н., Абызова Н.Е., Муравина Н.Л., Легурова С.В. Основные итоги применения тепловидения в Нижегородском НИИ травматологии и ортопедии. Тепловидение в медицине – СО РАН, available at: http://bibl.laser.nsc.ru/download/2006/PO_sec4.pdf.

20. Кожевникова И.С. Применение инфракрасной термографии в современной медицине (обзор литературы). Экология человека 2017; 2: 39–46.

21. Лахуста В.Н., Морару А.Т. Термография и криотерапия в вертеброневрологии. Кишинев 2005; 190.

22. Воробьев Л.П., Шестаков В.А., Эгильская В.И. Тепловидение в медицине. М.: Знание 1985; 64.

REFERENCES

1. Ring E.F.J., Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine. *Physiol Meas* 2012; 33: 33–46.
2. Lawson R.N. Implications of surface temperatures in the diagnosis of breast cancer. *Canad Med Assoc J* 1956; 4 (75): 309–310.
3. Miroshnikov M.M., Kolesov S.N., Stulin I.D., Pertsov O.L., Sobolev N.F. Medical thermal imaging: history, current status, development prospects. Thermal imaging in medicine – SB RAS, available at: http://bibl.laser.nsc.ru/download/2006/PO_sec4.pdf (in Russian).
4. Mettler F.A., Bhargavan M., Faulkner K. Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and worldwide: frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources 1950–2007. *Radiology* 2009; 253: 520–531.
5. Hall E.J., Brenner D.J. Cancer risks from diagnostic radiology: the impact of new epidemiological data. *Br J Radiol* 2012; 85: 1316–1317.
6. Fitzgerald A., Berentson-Shaw J. Thermography as a screening and diagnostic tool: a systematic review. *N Z Med J* 2012; 125: 80–91.
7. Zhang H.Y., Cho B.Y., Kim H.S., Cho Y.E. Thermo-graphic diagnosis of whiplash injury with/without radiculopathy. *Key Eng Mater* 2006; 845: 321–323.
8. Bernstein M., Nichols G., Blair J. The use of black and white infrared photography for recording blunt force injury. *Clin Anat* 2013; 26: 339–346.
9. Hosie K.B., Wardrope J., Crosby A.C., Ferguson D.G. Liquid crystal thermography in the diagnosis of scaphoid fractures. *Arch Emerg Med* 1987; 4: 117–120.
10. Labiri B.B., Bagavathiappan S., Jayakumar T., Philip J. Medical applications of infrared thermography: a review. *Infrared Phys Technol* 2012; 55: 221–235.
11. Sanchis-Sánchez E., Vergara-Hernández C., Cibrián R.M., Salvador R., Sanchis E., Codoñer-Franch P. Infrared Thermal Imaging in the Diagnosis of Musculoskeletal Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Roentgenology* 2014; 203: 875–882.
12. Ammer K. Repeatability of identification of hot spots in thermal images is influenced by image processing. *Thermology Int* 2011; 21: 40–46.

13. Kanazawa T., Nakagami G., Goto T. Use of smartphone attached mobile thermography assessing subclinical inflammation: a pilot study. *J Wound Care* 2016; 25: 177–180.
14. Dekhtyarev YU.P., Nechiporuk V.I., Mironenko S.A., Venger E.F., Dunayevskiy V.I., Kotovskiy V.I., Solov'yev E. The use of remote infrared thermography in the diagnosis of diseases and the effects of injuries in athletes. *Elektronika i svyaz'. Tematicheskii vypusk «Elektronika i nanotekhnologii»* 2009; 1: 220–223 (in Russian).
15. Dekhtyarev YU.P., Nechiporuk V.I., Mironenko S.A., Koval'chuk I.S., Venger E.F., Dunayevskiy V.I., Kotovskiy V.I. Infrared remote thermography as an auxiliary method in the diagnosis and treatment of vertebrogenic pain in athletes. *Elektronika i svyaz'. Tematicheskii vypusk «Elektronika i nanotekhnologii»* 2010; 3: 122–125 (in Russian).
16. Dekhtyarev YU.P., Nechiporuk V.I., Mironenko S.A., Koval'chuk I.S., Venger E.F., Dunayevskiy V.I., Kotovskiy V.I. The place and role of remote infrared thermography among modern diagnostic methods. *Elektronika i svyaz'. Tematicheskii vypusk «Elektronika i nanotekhnologii»* 2010; 2: 192–196 (in Russian).
17. Vinogradov V.I., Veretenov I.S., Sledko V.N. Some aspects of the use of thermography in the rehabilitation of patients with impaired musculoskeletal and nervous systems. *Funktsional'naya diagnostika* 2005; 3: 72–78 (in Russian).
18. Zharova I.A. Thermography indices in patients with osteochondrosis and flat feet before and after a course of physical rehabilitation. *Fizicheskoye vospitaniye studentov tvorcheskikh spetsial'nostey* 2005; 2: 66–73 (in Russian).
19. Kolesov S.N., Volovik M.T., Priluchnyy M.N., Abyzova N.E., Muravina N.L., Legurova S.V. The main results of the use of thermal imaging in the Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics. *Teplovideniye v meditsine – SO RAN. [Elektronnyy resurs] – Rezhim dostupa: http://bibl.laser.nsc.ru/download/2006/PO_sec4.pdf* (in Russian).
20. Kozhevnikova I.S. The use of infrared thermography in modern medicine (literature review). *Ekologiya cheloveka* 2017; 2: 39–46 (in Russian).
21. Lakusta V.N., Moraru A.T. Thermography and cryotherapy in vertebro-neurology. *Kishinev* 2005; 190 (in Russian).
22. Vorob'yev L.P., Shestakov V.A., Egil'skaya V.I. Thermal imaging in medicine M.: *Znaniye* 1985; 64 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 16.05.2020

УДК 616.24-002-022.369-02:615.816-084

DOI: 10.17816/pmj37462-70

ПРОФИЛАКТИКА НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Л.А. Паначева

Новосибирский государственный медицинский университет, Россия

PREVENTION OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA IN CONDITIONS OF RESUSCITATION AND INTENSIVE CARE UNIT: LITERATURE REVIEW

L.A. Panacheva

Novosibirsk State Medical University, Russian Federation

Представлен обзор литературы по профилактике нозокомиальной пневмонии, имеющей высокую частоту в отделении реанимации и интенсивной терапии, тяжелые осложнения (до 52,1 % случаев) и летальность.

Показаны факторы риска нозокомиальной пневмонии и множественной устойчивости к антимикробным препаратам; цель и программа профилактики, направленные на снижение вероятности контаминации и инфицирования пациентов; необходимость проведения эпидемиологического наблюдения за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, и соблюдения принципов асептики и антисептики медицинским персоналом; обеспечение профилактики орофарингеальной колонизации и аспирации; методы своевременной вертикализации больных, перенесших острую церебральную недостаточность любой этиологии, стимулирующей спирометрии, дыхательной гимнастики и массажа грудной клетки.

Ключевые слова. Нозокомиальная пневмония, отделение реанимации и интенсивной терапии, факторы риска.

The article presents a review of literature on the prevention of nosocomial pneumonia (NP), which has a high frequency in the resuscitation and intensive care unit, severe complications (up to 52.1 % of cases) and mortality. The following aspects are shown: risk factors for NP and multiple antimicrobial resistance; the goal and program of NP prevention aimed at reducing the likelihood of contamination and infection of patients; the need for epidemiological surveillance of health care associated infections and observance of principles of asepsis and antiseptics by medical personnel; the prevention of oropharyngeal colonization and aspiration; methods of timely verticalization of patients who suffered from acute cerebral insufficiency of any etiology; stimulating spirometry, respiratory gymnastics and chest massage.

Keywords. Nosocomial pneumonia, resuscitation and intensive care unit, risk factors.

© Паначева Л.А., 2020
тел. +7 923 249 83 45
e-mail: LAP232@yandex.ru

[Паначева Л.А. – доктор медицинских наук, профессор].

© Panacheva L.A., 2020
tel. +7 923 249 83 45
e-mail: LAP232@yandex.ru
[Panacheva L.A. – MD, PhD, Professor].

ВВЕДЕНИЕ

В современных многопрофильных стационарах нозокомиальная пневмония (НП) является второй по частоте заболеваемости среди всех внутрибольничных инфекций, достигая 16–18 %. Частота развития НП в отделениях общего профиля составляет 4–10 случаев на 1000 госпитализаций, в терапевтическом отделении – 2–4 случая, в хирургическом – 5–10 (до 86 % случаев), после плановых операций – 6 %, после экстренных хирургических вмешательств на органах брюшной полости – 15 %, тогда как в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) этот показатель является наиболее высоким – 20,5 случая на 1000 ИВЛ-дней или 6–52 случая на 100 пациентов [1–4].

ПРОФИЛАКТИКА НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ В УСЛОВИЯХ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Нозокомиальная пневмония увеличивает длительность лечения в среднем на неделю и приводит к затратам, превышающим 40 тыс. долларов на пациента [5, 6]. В то же время адекватная эмпирическая антимикробная терапия позволяет как минимум в 2–2,5 раза снизить длительность лечения и количество летальных исходов НП [7].

В 52,1 % случаев НП имеет тяжелые осложнения – острую дыхательную недостаточность, плеврит, септический шок [8]. Летальность больных НП вне ОРИТ не превышает 36 %, в отделении реанимации увеличивается до 71 % [9, 10]. При этом риск развития летальных исходов, обусловленных наличием полирезистентной флоры, в последние годы возрос до 76 % [4, 11, 12].

Все это определяет необходимость знания факторов риска (ФР) НП и четкого осу-

ществления превентивных мероприятий, направленных на предотвращение инфекции нижних дыхательных путей, особенно среди пациентов, получающих терапию в условиях ОРИТ.

Известно, что ФР НП и множественной устойчивости к антимикробным препаратам являются [13]:

- антимикробная терапия и / или госпитализация в предшествующие 90 дней;
- НП, развившаяся через 5 суток и более от момента госпитализации;
- высокая распространенность антимикробной резистентности у основных возбудителей в конкретных отделениях стационара;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- пребывание в домах длительного ухода (домах престарелых, инвалидов и др.);
- хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным полирезистентными возбудителями;
- иммунодефицитное состояние и / или иммуносупрессивная терапия.

По результатам 17 российских и международных исследований [1, 13], ведущими ФР развития НП по величине отношения шансов (95 % CI) являются аспирация – 9,2 (2,28–12,44) и экстренная интубация трахеи – 7,6 (2,51–12,24); меньшее значение имеют оценка по шкале комы Глазго менее 9 баллов – 6,78 (2,12–10,68) и проведение пациентам сердечно-легочной реанимации – 5,13 (2,14–12,26).

Целью профилактики НП являются снижение частоты развития данного жизнеугрожающего состояния, а также сокращение продолжительности респираторной поддержки, сроков пребывания в ОРИТ и затрат на проводимую терапию.

Программа профилактики НП основана на понимании ФР и включает комплекс взаимосвязанных мероприятий организационного, технического и медицинского характера, снижающих вероятность контаминации и инфицирования, а также усиливающих противоинфекционную защиту пациента.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям «Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи» [14], эпидемиологический мониторинг должен быть особенно тщательным в отделениях с наибольшим риском развития нозокомиальных инфекций, в первую очередь в ОРИТ, и включать:

1. Проспективное наблюдение за пациентами, находящимися в ОРИТ более 48 ч, для определения заболеваемости НП и трахеобронхитом. Ежедневный сбор данных о случаях инфекций дыхательной системы, ФР, этиологии и антимикробной терапии.

2. Перекрестное исследование в единственной временной точке для оценки распространенности инфекций респираторной системы у пациентов ОРИТ. Повторное перекрестное исследование выполняется с равными промежутками времени для оценки трендов и выяснения эффективности профилактических мероприятий.

Особое значение отводится инфекционному контролю за пациентами, находящимися в ОРИТ, что подразумевает:

- эпидемиологический надзор за заболеваемостью и распространенностью НП;
- микробиологический мониторинг с оценкой распространенности полирезистентных возбудителей;
- сокращение предоперационного периода;
- раннюю послеоперационную реабилитацию пациентов;

- адекватную санацию экстрапульмональных очагов инфекции;
- своевременное удаление всех инвазивных устройств (уровень доказательств В);
- тщательную обработку рук;
- достаточную укомплектованность ОРИТ квалифицированным персоналом (соотношение больной / медсестра максимум до 2:1);
- обучение персонала по уходу за пациентами с нарушением сознания и бульбарными расстройствами, получающими респираторную поддержку и ингаляционную терапию, при проведении энтерального питания;
- изоляцию больных с инфекционными осложнениями и носителей полирезистентной госпитальной микрофлоры;
- соблюдение рекомендаций по стратегии и тактике антимикробной терапии;
- сокращение продолжительности инвазивной респираторной поддержки;
- неинвазивную вентиляцию легких (лицевая маска, шлем) у пациентов с тяжелой НП, хронической обструктивной болезнью легких и застойной сердечной недостаточностью (уровень доказательств А);
- ограничительный подход к седативной терапии.

Проведение респираторной терапии или искусственной вентиляции легких (ИВЛ) предусматривает четкое соблюдение принципов асептики и антисептики медицинским персоналом:

- использование одноразовых стерильных расходных материалов, контактирующих с дыхательными путями пациента (уровень рекомендаций А);
- применение одноразовых стерильных катетеров для санации трахеи;
- ежедневную стерилизацию небулайзеров;
- использование стерильных растворов для небулайзерной терапии;

- смену увлажнителей при контаминации;
- своевременное удаление конденсата из дыхательного контура;
- стерилизацию многоразовых дыхательных контуров перед их использованием у следующего пациента;
- тщательную аспирацию секрета из надманжеточного пространства и промывание катетеров стерильными растворами.

В ОРИТ предпочтительно применение закрытых аспирационных систем, основным преимуществом которых является предотвращение контаминации внешней среды и рук персонала при разгерметизации дыхательного контура. Их использование целесообразно у больных тяжелой гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке (уровень рекомендаций В).

Для обеспечения профилактики орофарингеальной колонизации и аспирации необходимы следующие условия [15, 16, 17]:

- больным, нуждающимся в длительном энтеральном питании, целесообразна гастростомия (или еюностомия);
- пребывание пациента в физиологическом положении: при отсутствии противопоказаний во время введения питательной смеси в зонд – приподнятие верхней части туловища под углом 30–45°; в перерывах между кормлениями – изменение положения тела каждые 2–3 часа по схеме «спина – левый бок – правый бок»;
- ранний перевод больного на энтеральное питание (уровень рекомендаций В) уменьшает количество осложнений, связанных с центральным венозным катетером, обладает энтеропротективным действием, препятствует транслокации микробов и их токсинов.

Профилактика НП у больных без ИВЛ включает проведение ранней вертикализации пациента, стимулирующей (побудитель-

ной) спирометрии, дыхательной гимнастики и стимуляцию откашливания [18, 19].

Вертикализация – метод профилактики и лечения иммобилизационного синдрома у больных, перенесших острую церебральную недостаточность любой этиологии и / или находящихся (-ившихся) в условиях постельного режима более 24 ч с целью поддержания максимального уровня мобильности вне зависимости от ментального и двигательного статуса пациента. Она достигается в ходе ортостатических тренировок.

Показания к вертикализации:

- острый период любой острой церебральной недостаточности, в том числе острое нарушение мозгового кровообращения и черепно-мозговая травма;
- пребывание в условиях отделения реанимации более 48 ч;
- строгий постельный / постельный режим у любого пациента свыше 48 ч.

Противопоказания к началу осуществления вертикализации:

1. Абсолютные – нестабильный клинический статус пациента; острый инфаркт миокарда; субарахноидальное кровоизлияние при неклипированной аневризме; шок; агональное состояние; тромбоэмболия легочной артерии, нарастающий тромбоз или наличие флотирующего тромба (в отсутствие кава-фильтра); нестабилизированный перелом позвоночника, таза, нижних конечностей; отказ пациента.

2. Относительные – невозможность обеспечения мониторинга состояния пациента в процессе вертикализации; отсутствие врача-реаниматолога или специалиста, имеющего подготовку по интенсивной терапии; неподготовленность членов мультидисциплинарной бригады к проведению данного метода профилактики; высокий риск патологического перелома костей (тяжелый остеопороз).

Вариантами вертикализации являются:

- пассивная вертикализация – с помощью ассистента / ассистентов на 3-секционной кровати и (или) поворотном столе под контролем реаниматолога или врача, прошедшего специальную подготовку;

- активно-пассивная аппаратная вертикализация – самостоятельная вертикализация с использованием стендера под контролем / с помощью врача;

- активно-пассивная мануальная вертикализация – самостоятельная вертикализация с помощью одного или двух врачей;

- активная вертикализация – самостоятельная вертикализация (и ходьба) под контролем врача.

Стимулирующая (побудительная) спирометрия направлена на стимуляцию вдоха и увеличение объема легких. Это достигается использованием стимулирующих (побудительных) спирометров – устройств для проведения длительных, глубоких и медленных вдохов с целью увеличения наполнения легких воздухом [20].

Профилактика НП при других ФР включает:

- наличие строгих показаний для переливания эритромаcсы и других аллогенных препаратов крови;

- соблюдение угла наклона головного конца кровати; контроль за положением желудочного зонда, перистальтикой и усвоением вводимой смеси; давлением в манжете эндотрахеальной или трахеостомической трубки; обработкой кожных покровов при уходе за пациентами с нарушением сознания и бульбарными расстройствами, получающими респираторную поддержку, небулайзерную терапию, энтеральное питание;

- обработку рук с использованием жидкого мыла, антисептиков и одноразовых салфеток;

- выявление и санацию носительства метициллинрезистентного золотистого стафилококка у медицинского персонала;

- рациональное назначение седативных препаратов, наркотических анальгетиков, миорелаксантов, ингибиторов протонной помпы.

Важное значение в профилактике НП имеют способы преодоления резистентности возбудителей к карбапенемам, что подразумевает:

- тщательный локальный микробиологический мониторинг с выявлением механизмов устойчивости;

- реализацию стратегии контроля антимикробной терапии (учет ФР инфицирования полирезистентными возбудителями, своевременное начало и оптимальная продолжительность лечения, контроль его эффективности, профилактика распространения нозокомиальных штаммов);

- дифференцированный подход в зависимости от выделенных микроорганизмов;

- применение рациональных комбинаций антимикробных препаратов;

- использование лекарственных средств с активностью в отношении карбапенеморезистентных штаммов, в частности цефтазидима / авибактама [7, 21–24].

Особая роль отводится проведению больным дыхательной гимнастики, лечебный эффект которой заключается в улучшении вентиляции легких, газообмена и кровообращения; восстановлении дыхания; ликвидации застойных явлений в легких и улучшении эвакуации мокроты.

Противопоказания: повышение температуры тела, легочное кровотечение, острый инфаркт миокарда, иммунодефицит, выраженная хроническая сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность (ДН), частота сердечных сокращений более 100 уд./мин, злокачественное новообразование, гипертоническая бо-

лезнь 2–3-й стадий, гипертонические кризы, тяжелые психические заболевания.

Применяются дренажная гимнастика, направленная на улучшение отхождения мокроты, обязательным условием которой является удлиненный ускоренный выдох, при котором воздух выводит за собой бронхиальный секрет, и укрепляющая гимнастика.

Массаж грудной клетки для профилактики НП проводится при наличии коморбидной патологии. Ожидаемые эффекты – активация крово- и лимфообращения в органах дыхания, улучшение вентиляционной способности легких, оттока мокроты, профилактика застойных явлений, укрепление дыхательной мускулатуры.

Общие противопоказания: плевриты, гнойные заболевания кожи, туберкулез, злокачественные новообразования, сердечная недостаточность III степени; ДН III степени; гипертоническая болезнь 3-й стадии, нестабильные переломы ребер, недавние травмы грудной клетки и брюшной полости.

Виды массажа грудной клетки: вакуумный баночный, точечный (Су-джок), сегментарный, перкуссионный, дренажный, вибрационный, медовый, ароматический.

В российских национальных рекомендациях «Нозокомиальная пневмония у взрослых» [13] представлен «профилактический комплекс», обязательный для выполнения во всех медицинских организациях вне зависимости от уровня их оснащённости, включающий:

- адекватную антисептическую гигиену рук и применение перчаток;
- использование одноразового расходного материала;
- обработку ротовой полости антисептиками;
- ограничительный подход к седативной терапии, отказ от миорелаксантов;

- постоянную аспирацию из надманжеточного пространства при длительной ИВЛ;
- обучение и контроль медицинского персонала.

Выводы

Таким образом, представленные данные литературы свидетельствуют о необходимости знания ФР развития НП и множественной лекарственной устойчивости к антимикробным препаратам; способов преодоления резистентности возбудителей к карбапенемам; максимально возможного выполнения программы профилактики внутрибольничной пневмонии, направленной на снижение вероятности контаминации и инфицирования пациентов; соблюдение современных клинических рекомендаций по эпидемиологическому мониторингу больных, пребывающих в ОРИТ; обеспечение профилактики орофарингеальной колонизации и аспирации; проведение своевременной вертикализации пациентов, стимулирующей спирометрии, дыхательной гимнастики, стимуляции откашливания и массажа грудной клетки.

Библиографический список

1. ATS. Hospital-acquired pneumonia in adults. *Am J Respir Crit. Care Med* 1995; 153: 1711–1717.
2. Fiel S. Guidelines and Critical Pathways for Severe Hospital-Acquired Pneumonia. *Chest* 2001; 119 (2): 412S–418S.
3. Sydnor E., Perl T. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clin Microbiology Reviews* 2011; 24 (1): 141–173.
4. Chiurazzi C., Torres A., Motos-Galera A. Early Identification of Ventilator-associated Pneumonia Causative Pathogens: Focus on the Value of Gram-stain Examination. *Annual update in Intensive Care and Emergency Med* 2015: 3–14.

5. Chalmers J.D., Taylor J.K., Singanayagam A., Fleming G.B., Akram A.R., Mandal P., Choudhury G., Hill A.T. Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes in healthcare-associated pneumonia. *Clinical Infectious Dis* 2011; 53 (2): 107–113.

6. Sinan E., Pincus C., Higgins B., Woodhead M. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014; 349: g6722.

7. Torres A., Niederman M.S., Chastre J., Ewig S., Fernandez-Vandellos P., Hanberger H., Kollef M., Li Bassi G., Luna C.M., Martin-Loeches I., Paiva J.A., Read R.C., Rigau D., Timsit J.F., Welte T., Wunderink R. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J* 2017; 50 (3): 1700582.

8. Sopena N., Sabrià M. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest* 2005; 127: 213–219.

9. Masterton R.G., Galloway A., French G., Street M., Armstrong J., Brown E., Cleverley J., Dilworth P., Fry C., Gascoigne A. D., Knox A., Nathwani D., Spencer R., Wilcox M. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; 62: 5–34.

10. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Милюкова И.А., Генфальд Е.Б. Эпидемиология и нозологическая структура

нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. *Инфекции в хирургии* 2014; 12 (4): 24–36.

11. Falcone M., Venditti M., Shindo Y., Kollef M.H. Healthcare-associated pneumonia: Diagnostic Criteria and distinction from community-acquired pneumonia. *International J of Infectious Dis* 2011; 15 (2011): e545–e550.

12. Murri R., De Pascale G. The challenge of identifying resistant-organism pneumonia in the emergency department: still navigating on the eric canal? *Clin Infect Dis* 2012; 54 (2): 199.

13. Нозокомиальная пневмония у взрослых: российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство 2016; 176.

14. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Любимова А.В., Колосовская Е.Н., Долгий А.А., Осьмирко Т.В. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Федеральные клинические рекомендации. М. 2014; 58.

15. Coppadoro A., Thomas J.G., Berra L. Endotracheal Tube Biofilm and Ventilator-Associated Pneumonia. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2013, 579–587.

16. Bearman G., Bryant K., Leekha S., Mayer J., Munoz-Price L.S., Murthy R., Palmore T., Rupp M.E., White J. Healthcare personnel attire in non-operating-room settings. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35 (2): 107–121.

17. Klompas M. Ventilator-Associated Conditions Versus Ventilator-Associated Pneumonia: Different by Design. *Curr Infect Dis Rep* 2014; 16: 430–437.

18. Rosenthal V.D., Mehta Y., Maki D., Leblebicioglu H. International Nosocomial Infection Control Consortiu (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007–2012. De-

vice-associated module. *Am J Infect Control* 2012; 33 (7): 392–397.

19. *Nair G.B., Niederman M.S.* Ventilator-associated pneumonia prevention: response to Silvestri et al. Article in *Intensive Care Medicine* 2015; 41: 34–48.

20. *Nascimento J.P., Módolo N.S.P., Andrade S., Guimarães M.M.F.* Incentive spirometry for prevention of postoperative pulmonary complications in upper abdominal surgery. *Braz LG El Dib R* 2014; 213: 302–306.

21. *Goff D.A., File T.M.* The Evolving Role of Antimicrobial Stewardship in Management of Multidrug Resistant Infections. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30 (2): 539–551.

22. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов П.С. AMRMAP: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2017; 19 (2): 84–90.

23. *Kourenti D., Tsigou E., Rello J.* Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 1999–2006.

24. Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии в эпоху роста резистентности к карбапенемам. *Анестезиология и реаниматология* 2018; 5: 22–35.

REFERENCES

1. ATS. Hospital-acquired pneumonia in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 153: 1711–1717.

2. *Fiel S.* Guidelines and Critical Pathways for Severe Hospital-Acquired Pneumonia. *Chest* 2001; 119 (2): 412S–418S.

3. *Sydnor E., Perl T.* Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clin Microbiology Reviews* 2011; 24 (1): 141–173.

4. *Chiurazzi C., Torres A., Motos-Galera A.* Early Identification of Ventilator-associated Pneumonia Causative Pathogens: Focus on the Value of Gram-stain Examination. *Annual update in Intensive Care and Emergency Med* 2015, 3–14.

5. *Chalmers J.D., Taylor J.K., Singanayagam A., Fleming G.B., Akram A.R., Mandal P., Choudhury G., Hill A.T.* Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes in healthcare-associated pneumonia. *Clinical Infectious Dis* 2011; 53 (2): 107–113.

6. *Sinan E., Pincus C., Higgins B., Woodhead M.* Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2014; 349: g6722.

7. *Torres A., Niederman M.S., Chastre J., Ewig S., Fernandez-Vandellos P., Hanberger H., Kollef M., Li Bassi G., Luna C.M., Martin-Loeches I., Paiva J.A., Read R.C., Rigau D., Timsit J.F., Welte T., Wunderink R.* International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J* 2017; 50 (3): 1700582.

8. *Sopena N., Sabrià M.* Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest* 2005; 127: 213–219.

9. *Masterton R.G., Galloway A., French G., Street M., Armstrong J., Brown E., Cleverley J., Dilworth P., Fry C., Gascoigne A.D., Knox A., Nathwani D., Spencer R., Wilcox M.* Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; 62: 5–34.

10. Gelfand B.R., Belotserkovsky B.Z., Milyukova I.A., Genfald E.B. Epidemiology and nosological structure of nosocomial infections in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital. *Infekcii v birurgii* 2014; 12 (4): 24–36 (in Russian).

11. Falcone M., Venditti M., Shindo Y., Kollef M.H. Healthcare-associated pneumonia: Diagnostic Criteria and distinction from community-acquired pneumonia. *International J of Infectious Dis* 2011; 15 (2011): e545–e550.

12. Murri R., De Pascale G. The challenge of identifying resistant-organism pneumonia in the emergency department: still navigating on the erie canal? *Clin Infect Dis* 2012; 54 (2): 199.

13. Nosocomial pneumonia in adults: national guidance. Under the editorship of B.R. Gelfand, 2nd ed., Rev. and add. Moscow: Publishing house Medical information Agency; 2016; 176 (in Russian).

14. Aslanov B.I., Zueva L.P., Lyubimova A.V., Kolosovskaya E.N., Long A.A., Osmirko T.V. Epidemiological surveillance of infections associated with medical care. Federal clinical recommendations. Moscow 2014; 58 (in Russian).

15. Coppadoro A., Thomas J.G., Berra L. Endotracheal Tube Biofilm and Ventilator-Associated Pneumonia. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2013: 579–587.

16. Bearman G., Bryant K., Leekha S., Mayer J., Munoz-Price L.S., Murthy R., Palmore T., Rupp M.E., White J. Healthcare personnel attire in non-operating-room settings. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35 (2): 107–121.

17. Klompas M. Ventilator-Associated Conditions Versus Ventilator-Associated Pneumonia: Different by Design. *Curr Infect Dis Rep* 2014; 16: 430–437.

18. Rosenthal V.D., Mehta Y., Maki D., Leblebicioglu H. International Nosocomial Infection

Control Consortiu (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007–2012. Device-associated module. *Am J Infect Control* 2012; 33 (7): 392–397.

19. Nair G.B., Niederman M.S. Ventilator-associated pneumonia prevention: response to Silvestri et al. *Article in Intensive Care Medicine* 2015; 41: 34–48.

20. Nascimento J.P., Módolo N.S.P., Andrade S., Guimarães M.M.F. Incentive spirometry for prevention of postoperative pulmonary complications in upper abdominal surgery. *Braz LG El Dib R* 2014; 213: 302–306.

21. Goff D.A., File T.M. The Evolving Role of Antimicrobial Stewardship in Management of Multidrug Resistant Infections. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30 (2): 539–551.

22. Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., eidelstein M.V., Dekbnich A.V., Kozlov R.S. AMRMAP: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija* 2017; 19 (2): 84–90 (in Russian).

23. Koulenti D., Tsigou E., Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 1999–2006.

24. Belotserkovsky B.Z., Protsenko D.N., Gelfand E.B. Antibacterial therapy of nosocomial pneumonia in the era of increasing resistance to carbapenems. *Anesteziologija i reanimatologija* 2018; 5: 22–35 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 01.06.2020

УДК 618.2-083

DOI: 10.17816/pmj37471-84

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕРЕМЕННЫХ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.В. Прохорова^{1*}, А.А. Олина²

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,

²Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург, Россия

PHYSICAL ACTIVITY IN PREGNANCY: LITERATURE REVIEW

O.V. Prokhorova^{1*}, A.A. Olina²

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg,

²Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russian Federation

Рассматриваются современные представления отечественных и зарубежных клиницистов о пренатальной физической активности, представлен анализ воздействия систематических физических упражнений на течение беременности, родов и послеродового периода, а также на психологическое состояние родильниц. Освещены и проанализированы существующие рекомендации международных профессиональных сообществ, посвященные вопросам физической активности беременных. Изложены основные условия, показания и противопоказания для осуществления физических упражнений в разные сроки гестации. Понимание преимуществ достаточной двигательной активности при беременности и грамотное их использование ассоциировано с повышением удельного веса благоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Ключевые слова. Физическая активность, беременность, осложнения беременности.

The paper considers modern ideas on prenatal physical activity, presents an analysis of the effects of systematic physical exercises on pregnancy, childbirth and the postpartum period, as well as on the psychological state of puerperas. The existing recommendations of the international professional communities on the issues of physical activity of pregnant women are highlighted and analyzed. The basic conditions, indications and contraindications for exercise at different gestational periods are outlined. Understanding of the benefits of adequate motor activity during pregnancy and their proper use is associated with an increase in the proportion of favorable obstetric and perinatal outcomes.

Keywords. Physical activity, pregnancy, pregnancy complications.

© Прохорова О.В., Олина А.А., 2020

тел. +7 (343) 214 86 52

e-mail: prokhorova-ov@yandex.ru

[Прохорова О.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки и педиатрического факультета; Олина А.А. – доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора].

© Prokhorova O.V., Olina A.A., 2020

tel. +7 (343) 214 86 52

e-mail: prokhorova-ov@yandex.ru

[Prokhorova O.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology of Faculty of Advanced Training and Professional Retraining and Pediatric Faculty; Olina A.A. – MD, PhD, Professor, First Deputy Director].

ВВЕДЕНИЕ

Беременность представляет собой уникальный период, при котором образ жизни пациентки, включая и ее физическую активность, может существенно повлиять на соматическое здоровье, течение гестационного процесса и состояние плода. Регулярная физическая активность (ФА) на протяжении всей жизни, включая и период гестации, связана с существенными преимуществами для здоровья, включая улучшение физической формы и психического здоровья, а также снижение риска хронических заболеваний.

Известно, что по мере прогрессирования беременности естественная ФА пациентки может закономерно меняться. Беременные женщины могут вести сидячий образ жизни и быть физически неактивными из-за необходимости приспособливаться к значительным физиологическим и психологическим изменениям во время всего антенатального периода [1]. Факторами, вызывающими снижение уровня ФА, могут являться не только медицинские противопоказания для занятий, но и собственное мнение женщины или ее лечащего врача. Предыдущие исследования также изучали факторы, которые препятствуют поддержанию достаточного уровня физической активности среди беременных женщин. Так, научные публикации начала XXI в. сообщают, что беременные женщины часто испытывают целый ряд симптомов, связанных с беременностью, которые могут представлять определенный барьер для реализации ФА – боль в пояснично-крестцовом отделе, увеличение веса при беременности, психологические проблемы (тревога и депрессия) [2–4].

Недавние эпидемиологические данные, основанные на Национальном обследовании

здоровья и питания (NHANES), показывают, что только 15 % беременных женщин самостоятельно выполняют базовые рекомендации по гравидарной двигательной активности – 150 мин упражнений умеренной интенсивности в неделю [5]. Перекрестное исследование, включавшее 1279 женщин и оценивавшее модели двигательной активности во время гестации, показало, что половина пациенток прервала выполнение регулярных физических упражнений при беременности самостоятельно, при этом менее половины женщин (47,4 %) получали рекомендации по физическим упражнениям во время антенатальных консультаций от своего врача-акушера [6].

Традиционные ранее советы врачей «отдохнуть во время беременности» в последнее десятилетие все чаще сменяются рекомендациями вести более активный и подвижный образ жизни в периоде гестации. Еще в 2015 г. Американский колледж акушеров-гинекологов опубликовал сенсационное заявление о том, что отсутствие достаточной степени двигательной активности во время беременности является рискованным поведением [7]. В последней версии рекомендаций Всемирной организации здравоохранения по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности [8] отмечено, что консультирование по вопросам здорового питания и физической активности рекомендуется всем беременным в рамках реализации стандартной антенатальной медицинской помощи.

Особое внимание следует обратить на то, что в современной медицинской реальности взгляд на преимущества и потенциальные опасности физических упражнений при беременности как клиницистов, так и самих пациенток до сих пор могут кардинально отличаться друг от друга. Также до настоящего

времени не сформировалось единое и однозначное мнение по поводу влияния различных видов и вариантов ФА на исходы беременности внутри самого профессионального медицинского сообщества в целом [9,10]. Именно данный факт повышает актуальность и значимость систематизации современных представлений о месте физических упражнений в течении и ведении беременности на основе анализа рекомендаций отечественных и зарубежных ученых.

ПОНЯТИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

В 9-м издании «Руководства по клинической практике для физической активности» Американского колледжа спортивной медицины (2014) предложена классификация некоторых параметров для оценки ФА во время беременности. Согласно данной классификации, следует различать физическую активность как таковую (под этим термином подразумевается любое движение тела, вызванное сокращением скелетных мышц) и физические упражнения (которые определяются как физическая активность, состоящая из выполнения запланированных, структурированных и повторяющихся движений тела с целью улучшения физической подготовки [11]. В этом документе также отдельным пунктом выделяется спорт, который может быть определен как «соревновательная деятельность, включающая энергичные физические усилия или использование относительно сложных моторных навыков».

Давно известным и неоспоримым фактом является утверждение о том, что двигательная активность беременной на протяжении всего периода гестации имеет своими целями укрепление здоровья матери, плода и новорожденного. При этом мнение ученых и

клиницистов относительно степени и разнообразия ФА при беременности претерпело изменения с течением времени. Большинство современных исследователей рассматривают пренатальную ФА как некое базовое воздействие для снижения риска возникновения осложнений беременности и родов [12].

Согласно систематическому обзору 2015 г., все виды ФА способствуют улучшению физического состояния беременных, однако предпочтительными являются аэробные нагрузки, например ходьба, и их сочетание с тренировками мышечной силы [13]. Аэробные упражнения включают в себя повторяющиеся и непрерывные движения больших групп мышц. Такие виды деятельности, как ходьба, езда на велосипеде, бег трусцой и плавание, основаны главным образом на включении аэробных энергогенерирующих систем организма беременной. Допускаются при беременности также и силовые тренировки, которые могут быть представлены упражнениями со свободными весами, силовыми тренажерами, занятиями с весом собственного тела или эластичными лентами. Упражнения на гибкость повышают диапазон движения суставов, тогда как такие занятия, как тай-чи и йога, сочетают в себе тренировки гибкости и развитие чувства баланса.

В настоящее время большинство ученых и клиницистов разных стран считают, что женщины в ходе беременности могут практиковать три основные категории физических упражнений: аэробные занятия, подразумевающие более выраженную потребность в приспособлении сердечно-сосудистой системы в связи с относительной долговременностью, упражнения с отягощениями, в основном выполняемые для поддержания мышечной силы, и упражнения на растяжку, которые вызывают увеличение размера мы-

шечного волокна, что улучшает гибкость [14]. Безопасными, а значит и наиболее рекомендуемыми вариантами гестационной двигательной активности, помимо этого, продолжают оставаться ходьба, плавание, некоторые аэробные упражнения низкой интенсивности, модифицированная йога и пилатес [15].

Чрезвычайно важным является вопрос наращивания интенсивности физических нагрузок при беременности, их ранжирование и некая единая интерпретация данных параметров врачами разных специальностей. По мнению De Oliveira et al. [15], физические упражнения могут быть начаты в любом сроке беременности, демонстрируя свою безопасность даже на ежедневной основе. Женщинам, которые не занимались спортом до беременности, следует начинать не более чем с 15-минутных непрерывных упражнений три раза в неделю, постепенно увеличивая ежедневные занятия до 30 мин; женщины, которые регулярно делали физические упражнения до беременности, могут поддерживать свою физическую нагрузку без побочных эффектов. Анализ электронных баз данных PubMed (MEDLINE), CENTRAL (Cochrane) и Embase, представляющий международные регламентирующие документы по ФА у беременных, показал, что все представленные рекомендации по антенатальной двигательной активности включают аэробные тренировки от 60 до 150 мин в неделю с верхним пределом 30 мин в день. Американский колледж акушеров и гинекологов рекомендует минимум 150 мин умеренной физической активности в течение недели для беременных женщин и после родов. Упражнения должны выполняться в течение не менее 30 мин в день с умеренной интенсивностью, предпочтительно пять раз в неделю, избегая более двух дней подряд без физической активности.

Упражнения на сопротивление предлагаются в пяти национальных руководствах (Австралия, Канада, Дания, Норвегия и Великобритания) [7, 16, 17].

Несомненную практическую значимость и в то же время определенную сложность в единой трактовке специалистами разных стран может представлять собой вопрос интенсивности физических нагрузок, рекомендуемых беременным. В подавляющем большинстве случаев пациенткам при беременности может быть предложена умеренная степень ФА, которая включает в себя, например, быструю ходьбу, аквааэробика, велотренажер (умеренные усилия), тренировку с отягощением, реализацию умеренных нагрузок в рамках домашних дел (например садоводство) [18]. Ранее физически неактивным женщинам рекомендуется начинать двигательную активность с момента наступления беременности, делать это постепенно и с меньшей интенсивностью, увеличивая продолжительность и интенсивность занятий по мере прогрессирования беременности. Важно отметить, что существует зависимость типа «доза – реакция» между уровнем физической активности и исходами беременности, при этом большая физическая активность (частота, интенсивность, продолжительность и объем) ассоциирована с более выраженными позитивными гестационными санологическими эффектами [19].

Несмотря на то что во всем мире регламентирующие документы предписывают беременным женщинам без противопоказаний систематически иметь различные варианты двигательной активности, лишь около 15 % беременных фактически выполняют эти рекомендации, занимаясь суммарно около 150 мин в неделю [20, 21] Вероятно, данная ситуация связана с сомнениями относительно

рисков ФА и потери беременности в сознании как самих беременных, так и акушеров-гинекологов. Анализ факторов, влияющих на приверженность беременных к регулярным физическим нагрузкам в антенатальном периоде, выявил следующее [22]: детерминантами достаточного уровня физической активности являются высшее образование (OR = 1,50; 0,98, 2,30), отсутствие детей (OR = 2,44; 1,56, 3,82), отсутствие курения (OR = 1,84; 1,18, 2,88) и вовлеченность в регулярные развлекательные мероприятия (OR = 3,07; 1,81, 5,20). Факторы, связанные с отказом беременных от регулярных физических упражнений, это наличие детей (OR = 1,67; 1,05, 2,67), увеличение массы тела и высокий ИМТ до беременности (OR = 1,79; 1,04, 3,13). Таким образом, именно повторнородящие пациентки с нарушениями жирового обмена представляют собой группу риска по невыполнению врачебных рекомендаций относительно двигательной активности и нуждаются в более пристальной курации данных аспектов при антенатальном наблюдении.

ЭФФЕКТЫ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: ВЛИЯНИЕ НА ФИЗИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

В 2019 г. в Канаде был опубликован гайдлайн, посвященный изучению влияния физической активности на течение беременности. Отмечено, что наибольшая эффективность физических упражнений может быть получена в группах беременных, никогда ранее не занимавшихся физическими упражнениями, пациенток с гестационным сахарным диабетом и избыточным весом или ожирением [23].

Известно, что регулярные физические упражнения, осуществляемые беременными, улучшают физическую форму, уменьшают не-

приятные ощущения со стороны скелетных мышц, обычно связанные с беременностью, и обеспечивают хорошее самочувствие у будущей матери. Кроме того, систематическая физическая активность во время беременности помогает контролировать гестационное увеличение веса, с одной стороны, и улучшает образ собственного тела беременной – с другой. Позитивное влияние ФА при беременности также реализуется в виде нормализации работы сердечно-сосудистой системы за счет снижения частоты сердечных сокращений и артериального давления [24, 25].

Достаточный уровень ФА беременных ассоциирован со снижением риска преэклампсии, гестационной артериальной гипертонии, кесарева сечения, а также инструментальных влагалищных родов [26–28]. Систематический обзор, посвященный анализу взаимосвязи особенностей ФА беременных и возникновения преэклампсии, показал, что суммарный относительный риск преэклампсии при регулярной двигательной активности составляет 0,65 (95 % ДИ 0,47–0,89), при этом наиболее выраженным протективным эффектом ФА оказался при наличии достаточной ФА до беременности и в ранние ее сроки [29]. В качестве одного из звеньев патогенеза, объясняющего данный позитивный эффект, можно рассматривать синтез и биодоступность универсального вазодилатора оксида азота, метаболизм которого активируется при достаточном уровне ФА.

Физическая активность давно известна своей ролью в улучшении гомеостаза глюкозы посредством ее прямого или косвенного воздействия на чувствительность к инсулину посредством нескольких механизмов. Мета-анализ 2018 г., посвященный изучению взаимосвязи между уровнем пренатальных физических упражнений и гликемическим профи-

лем беременных, показал, что как эпизодические, так и систематические пренатальные упражнения снижают концентрацию глюкозы в крови у матери, что в большей степени проявляется у женщин с диабетом [30]. Также имеются данные о превентивных эффектах регулярных физических упражнений при беременности относительно чрезмерного увеличения веса и повышения содержания глюкозы в крови, что закономерно ассоциировано со снижением показателей гестационного сахарного диабета у таких пациенток. Результаты систематических обзоров показали, что по сравнению с отсутствием физической активности наличие данной степени ФА в течение трех дней в неделю или более связано с клинически и статистически значимым снижением шансов развития гестационного сахарного диабета [23]. В данном случае физическая активность оказывала независимое влияние на утилизацию глюкозы, увеличивая как инсулиноопосредованный, так и инсулиннезависимый пути ее метаболизма. Происходящее при этом повышение сродства инсулина к его клеточным рецепторам с последующим снижением инсулинорезистентности закономерно приводило к нормализации углеводного обмена у данной категории беременных [31, 32].

Влияние регулярных физических упражнений в периоде гестации реализуется в виде снижения патологической прибавки массы тела и снижения риска развития нарушения жирового обмена в дальнейшем, улучшении состояния скелетных мышц за счет увеличения их силы и повышения гибкости, включая уменьшение физического дискомфорта, связанного с болями в поясничной области. Также ряд авторов отмечает снижение у беременных интенсивности болей в пояснично-крестцовом отделе позвоночника или их полное исчезновение [33–35].

В результате систематического анализа 104 рандомизированных клинических исследований (РКИ) в отношении влияния физической активности на один приоритетный результат или более были получены свидетельства «умеренной» степени положительного влияния пренатальной физической активности на исходы для здоровья матери, плода и новорожденного. Пренатальная физическая активность была связана с уменьшением шансов гестационного сахарного диабета на 38 %, преэклампсии – на 41 %, гестационной артериальной гипертензии и макросомии – на 39 %, пренатальной депрессии – на 67 %, без увеличения вероятности неблагоприятных исходов, включая преждевременные роды, низкий вес при рождении, невынашивание беременности и перинатальную смертность [36, 37].

Течение родов у пациенток, практиковавших при беременности регулярные физические упражнения, характеризуется более коротким первым периодом родов [38]. Дополнительные потенциальные позитивные эффекты, ассоциированные с регулярной ФА, по мнению зарубежных ученых, заключаются в сокращении продолжительности родов, уменьшении интенсивности родовой боли, снижении необходимости кесарева сечения и частоты различных акушерских осложнений в целом, в более низком риске преждевременных родов и неонатальных осложнений [38–40].

Умеренная, но регулярная антенатальная двигательная активность беременных ассоциирована с меньшим количеством осложнений у новорожденных, включая как маловесность, так и макросомию, не только при естественном возникновении беременности, но и в циклах экстракорпорального оплодотворения [41, 42].

ЭФФЕКТЫ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: ВЛИЯНИЕ НА ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС

Во время беременности и в послеродовом периоде в организме женщины происходят значимые закономерные изменения как в физической, так и в психической сфере. Рождение ребенка и новая роль матери иногда могут быть связаны с многочисленными негативными эмоциями, появлением беспокойства и неуверенности, различных страхов и даже депрессии. Систематическая пренатальная ФА была ассоциирована с уменьшением симптомов тревоги и улучшенной самооценкой беременных [43]. Улучшение качества сна, улучшение настроения в течение дня, повышение у беременных мотивации к занятиям спортом также являются логичными результатами регулярных физических упражнений. Обнадёживающими в этом свете выглядят результаты исследования, проведенного в 2019 г. в Бостонском университете (США) и посвященного возможностям йоготерапии антенатальных депрессивных нарушений [44]. Его авторы заключили, что физические упражнения и занятия йогой являются не только приемлемыми, осуществимыми и безопасными для пациенток, но и эффективными.

Достаточная и регулярная физическая активность может быть существенным фактором профилактики депрессивных расстройств у женщин в послеродовом периоде [45–47]. Результаты метаанализа 2017 г., обобщившего литературные данные PubMed, Web of Science и Scopus с января 1990 года по май 2016 г., показали, что величина эффекта регулярной физической активности во время беременности и послеродового периода на симптомы послеродовой депрессии составила 0,41 (95 % ДИ 0,28–0,54) [48]. При этом ока-

залось, что достоверно больший положительный результат относительно превенции депрессивных нарушений отмечался в группах пациенток, находящихся в группе повышенного риска по формированию данной патологии – 0,67 (95 % ДИ 0,44–0,90). Однако до сих пор остается открытым вопрос о роли дополнительных конфаундеров, которые могут влиять на эффекты регулярной ФА при беременности, таких как интенсивность, частота и тип двигательной активности, а также триместр беременности.

ПРИЕМЛЕМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Вопросы безопасной осуществимости физических упражнений у беременных должны быть главенствующими для любого клинициста. Ответ на вопрос «Кто должен быть физически активным при беременности?» подробнее освещен в Канадском руководстве по физической активности во время беременности, опубликованном в ноябре 2018 г. Согласно данному документу, имеются совершенно определенные противопоказания для реализации физических упражнений при беременности [23]. Во всех случаях отсутствия таковых ограничений пациенткам могут и должны быть рекомендованы физические упражнения. При этом ученые выделяют три группы пациенток, у которых реализация ФА с ранних сроков беременности будет иметь максимальную клиническую пользу: пациентки, которые раньше не занимались физическими упражнениями, женщины с гестационным сахарным диабетом и с нарушением жирового обмена в виде избыточного веса или ожирения.

Противопоказания для ФА при беременности делятся на абсолютные и относительные (таблица) [23].

Абсолютные и относительные противопоказания к физической нагрузке во время беременности

Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Преждевременное излитие околоплодных вод, угроза преждевременных родов, неуточненное влагалищное кровотечение, предлежание плаценты, преэклампсия, истмико-цервикальная недостаточность, синдром задержки роста плода, многоплодная беременность (тройня), декомпенсированный сахарный диабет 1-го типа, неконтролируемая артериальная гипертензия, неконтролируемое заболевание щитовидной железы, другие заболевания внутренних органов в состоянии суб- и декомпенсации	Привычное невынашивание беременности, преждевременные роды в анамнезе, гестационная артериальная гипертензия, железодефицитная анемия, дефицит массы тела, нарушения пищевого поведения, многоплодная беременность (двойня) после 28 недель, заболевания сердечно-сосудистой системы или респираторного тракта легкой или умеренной степени выраженности

При этом отмечается, что женщины с абсолютными противопоказаниями могут продолжать обычную повседневную деятельность, но не должны заниматься более напряженными физическими упражнениями. Пациенткам с относительными противопоказаниями следует обсудить преимущества и недостатки физических упражнений умеренной или высокой интенсивности со своим акушером-гинекологом для выработки единой стратегии относительно степени ФА [49].

Отдельным и крайне важным аспектом проблемы реализации ФА у беременных является консультирование пациенток. Результатом обобщенного научного анализа существующих исследований по данной теме за период с 1966 по 2012 г. явилось создание и публикация в 2018 г. Комитетом по акушерской клинической практике Общества акушеров и гинекологов Канады (SOGC) при участии Канадского общества физиологии единого и крайне значимого документа – руководящих принципов консультирования пациенток о последствиях аэробных упражнений и упражнений на физическую форму при беременности для матери, плода и новорожденного [50].

Рекомендации Общества акушеров и гинекологов Канады по физической активности при беременности (2018):

1. Всех женщин без противопоказаний следует поощрять к участию в аэробных и силовых упражнениях в рамках здорового образа жизни во время беременности (II-1,2B).

2. Разумные цели аэробной подготовки во время беременности должны заключаться в поддержании хорошего уровня физической подготовки на протяжении всей беременности, не пытаясь достичь максимальной физической подготовки или подготовиться к спортивному соревнованию (II-1,2C).

3. Женщины должны выбирать виды деятельности, которые минимизируют риск потери равновесия и травмы плода (III-C).

4. Женщины должны быть проинформированы о том, что неблагоприятные исходы беременности или неонатального периода не увеличиваются при физических нагрузках (II-1,2B).

5. Начало упражнений для мышц тазового дна непосредственно после родов может снизить риск недержания мочи в будущем (II-IC).

6. Женщины должны быть проинформированы о том, что умеренные физические нагрузки во время лактации не влияют на количество или состав грудного молока и не влияют на рост ребенка (IA).

ВЫВОДЫ

Современные отечественные и зарубежные литературные данные, которые поддерживают и рекомендуют рутинную практику физических упражнений при беременности, обширны. Выполнение рекомендаций по реализации пренатальной ФА требует минимальных ресурсов как с точки зрения отдельных пациенток, так и со стороны системы здравоохранения государства в целом. Тесное сотрудничество между женщиной, ее врачом акушерской помощи и специалистами по физическим упражнениям необходимо для действия адекватному уровню ФА во время беременности. Акушеры-гинекологи должны тщательно оценить состояние женщин с экстрагенитальными заболеваниями или акушерскими осложнениями перед началом упражнений. Они также должны предоставлять женщинам общую информацию о пользе пренатальных упражнений и рисках отсутствия физической активности.

Необходимо признать, что в нашей стране существует недостаточно реализованная потребность в предоставлении надежной и безопасной, а также постоянно обновляемой информации о том, как использовать физические упражнения для стимулирования позитивного развития беременности, обеспечения максимально возможного благополучия будущей матери и подготовки ее к родам и послеродовому периоду. По сути речь идет о потребности в образовательных программах и мероприятиях, направленных как на беременных

женщин и их семьи, так и на врачей и акушерок, взаимодействующих с ними.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Chan C.W.H., Yeung E.A., Law B.M.H.* Effectiveness of Physical Activity Interventions on Pregnancy-Related Outcomes Among Pregnant Women: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16 (10): 1840.

2. *Wu W.H., Meijer O.G., Uegaki K. et al.* Pregnancy-related pelvic girdle pain (PPP), I: Terminology, clinical presentation, and prevalence. *Eur Spine J* 2004; 13: 575–589.

3. *Littleton H.L., Breitkopf C.R., Berenson A.B.* Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 424–432.

4. *Kominiarek M.A., Peaceman A.M.* Gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 642–651.

5. *Evenson K., Wen F.* National trends in self-reported physical activity and sedentary behaviors among pregnant women: NHANES 1999–2006. *Preventive Medicine* 2010; 50:123–128.

6. *Nascimento S.L., Surita F.G., Godoy A.C. et al.* Physical Activity Patterns and Factors Related to Exercise During Pregnancy: A Cross Sectional Study. *PLoS One* 2015; 10 (6): e0128953.

7. ACOG Committee Opinion No. 650: Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol* 2015; 126 (6): e135–42.

8. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи как средству формирования позитивного опыта беременности, available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/ru/.

9. *Gregg V.H., Ferguson J.E.* 2nd. Exercise in Pregnancy. *Clin Sports Med* 2017; 36 (4): 741–752.

10. Barakat R., Perales M. Resistance Exercise in Pregnancy and Outcome. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59 (3): 591–599.
11. Pescatello L.S., Arena R., Riebe D. et al. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. *J Can Chiropr Assoc* 2014; 58 (3): 328.
12. Максимова Н.А., Шпаковская Я.А., Сафронова А.А. и др. Физическая активность как фактор благоприятного течения беременности. *Академический журнал Западной Сибири* 2019; 1 (78): 50–51.
13. Perales M., Santos-Lozano A., Ruiz J.R. et al. Benefits of Aerobic or Resistance Training During Pregnancy on Maternal Health and Perinatal Outcomes: A Systematic Review. *Early Hum Dev* 2016; 94: 43–48.
14. Prather H., Spitznagle T., Hunt D. Benefits of exercise during pregnancy. *PMR* 2012; 4 (11): 845–850.
15. De Oliveira C.S., Imakawa T.S., Dantas Moisés E.C. Physical Activity during Pregnancy: Recommendations and Assessment Tools. *Rev. Bras. Ginecol Obstet.* 2017; 39 (08): 424–432.
16. Savvaki D., Taousani E., Goulis D.G. et al. Guidelines for Exercise During Normal Pregnancy and Gestational Diabetes: A Review of International Recommendations. *Hormones (Athens)* 2018; 17 (4): 521–529.
17. Ferrari N., Graf C. Recommendations for Physical Activity During and After Pregnancy. *Gesundheitswesen* 2017; 79 (S01): S36–S39.
18. Forczek W., Curyło M, Forczek B. Physical Activity Assessment During Gestation and Its Outcomes: A Review. *Obstet Gynecol Surv* 2017; 72 (7): 425–444.
19. Krzepota J., Sadowska D, Biernat E. Relationships Between Physical Activity and Quality of Life in Pregnant Women in the Second and Third Trimester. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15 (12): 2745.
20. Evenson K.R., Barakat R., Brown W.J. et al. Guidelines for physical activity during pregnancy: comparisons from around the world. *Am J Lifestyle Med* 2014; 8: 102–121.
21. Evenson K.R., Wen F. Prevalence and correlates of objectively measured physical activity and sedentary behavior among US pregnant women. *Prev Med* 2011; 53: 39–43.
22. Mottola M.F., Campbell M.K. Activity patterns during pregnancy. *Can J Appl Physiol* 2003; 28 (4): 642–653.
23. Mottola M.F., Davenport M.H., Ruchat S.M. et al. No. 367–2019 Canadian Guideline for Physical Activity throughout Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40 (11): 1528–1537.
24. Tobias D.K., Zhang C., van Dam R.M. et al. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; 34 (01): 223–229.
25. Logan J.G., Yeo S. Effects of Stretching Exercise on Heart Rate Variability During Pregnancy. *J Cardiovasc Nurs* 2017; 32(2): 107–111.
26. Mottola M.F., Nagpal T.S., Begeginski R. et al. Is supine exercise associated with adverse maternal and fetal outcomes? A systematic review. *Br J Sports Med* 2018; 52: 1339–1346.
27. Barakat R., Pelaez M., Lopez C. et al. Exercise during pregnancy reduces the rate of cesarean and instrumental deliveries: results of a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25 (11): 2372–2376.
28. Spracklen C.N., Ryckman K.K., Triche E.W. et al. The effect of work activity in pregnancy on the risk of severe preeclampsia. *Matern Child Health J* 2016; 20 (6): 1193–202.
29. Aune D., Saugstad O.D., Henriksen T. et al. Physical Activity and the Risk of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epidemiology* 2014; 25 (3): 331–343.
30. Davenport M.H., Sobierajski F., Mottola M.F. et al. Glucose responses to acute and chronic

exercise during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018; 52 (21): 1357–1366.

31. *Nguyen C.L., Pham N.M., Lee A.H. et al.* Physical Activity During Pregnancy Is Associated With a Lower Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Vietnam. *Acta Diabetol* 2018; 55 (9): 955–962.

32. *Gilbert L., Gross J., Lanzi S. et al.* Physical Activity During Pregnancy and Subsequent Risk of Preeclampsia and Gestational Hypertension: A Case Control Study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19 (1): 60.

33. *Hui A.L., Back L., Ludwig S. et al.* Effects of lifestyle intervention on dietary intake, physical activity level, and gestational weight gain in pregnant women with different prepregnancy Body Mass Index in a randomized control trial. How diet, physical activity and psychosocial well-being interact in women with gestational diabetes mellitus: an integrative review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 331.

34. *Stafne S.N., Salvesen K.Å., Romundstad P.R. et al.* Regular exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012; 119 (01): 29–36.

35. *Kinser P.A., Pauli J., Jallo N. et al.* Physical Activity and Yoga-Based Approaches for Pregnancy-Related Low Back and Pelvic Pain. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2017; 46 (3): 334–346.

36. *Davenport M.H., McCurdy A.P., Mottola M.F. et al.* Impact of prenatal exercise on both prenatal and postnatal anxiety and depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018; 52: 1376–1385.

37. *Davenport M.H., Kathol A.J., Mottola M.F. et al.* Prenatal exercise is not associated with fetal mortality: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2019; 53 (2): 108–115.

38. *Gaston A., Cramp A.* Exercise during pregnancy: a review of patterns and determinants. *J Sci Med Sport* 2011; 14 (04): 299–305.

39. *Brown W.* The benefits of physical activity during pregnancy. *J Sci Med Sport* 2002; 5 (01): 37–45.

40. *Barakat R., Pelaez M., Lopez C. et al.* Exercise during pregnancy reduces the rate of cesarean and instrumental deliveries: results of a randomized controlled trial. *J Matern Feta. Neonatal Med* 2012; 25 (11): 2372–2376.

41. *Rodriguez-Blanco R., Sánchez-García J.C., Sánchez-López A.M. et al.* The influence of physical activity in water on sleep quality in pregnant women: A randomised trial. *Women Birth* 2018; 31 (1): 51–58.

42. *Garland M., Wilbur J., Semanik P. et al.* Correlates of Physical Activity During Pregnancy: A Systematic Review With Implications for Evidence-based Practice. *Worldviews Evid. Based Nurs* 2019; 16 (4): 310–318.

43. *Yan W., Wang X., Kuang H. et al.* Physical Activity and Blood Pressure During Pregnancy: Mediation by Anxiety Symptoms. *J Affect Disord* 2020; 264: 376–382.

44. *Eustis E.H., Ernst S., Sutton K. et al.* Innovations in the Treatment of Perinatal Depression: The Role of Yoga and Physical Activity Interventions During Pregnancy and Postpartum. *Curr. Psychiatry Rep* 2019; 21 (12): 133.

45. *Kotomajska-Bogucka D., Mazur-Bialy A.I.* Physical Activity and the Occurrence of Postnatal Depression-A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55 (9): 560.

46. *Coll C.V.N., Domingues M.R., Stein A. et al.* Efficacy of Regular Exercise During Pregnancy on the Prevention of Postpartum Depression: The PAMELA Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2019; 2 (1): e186861.

47. *Nakamura A., van der Waerden J., Melchior M. et al.* Physical activity during pregnancy and postpartum depression: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2019; 246: 29–41.

48. Poyatos-León R., García-Hermoso A., Sanabria-Martínez G. et al. Effects of Exercise-Based Interventions on Postpartum Depression: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Birth 2017; 44 (3): 200–208.

49. Szumilewicz A. Who and How Should Prescribe and Conduct Exercise Programs for Pregnant Women? Recommendation Based on the European Educational Standards for Pregnancy and Postnatal Exercise Specialists. Dev Period Med 2018; 22 (2): 107–112.

50. Davies G.A.L., Wolfe L.A., Mottola M.F. et al. No. 129-Exercise in Pregnancy and the Postpartum Period. J Obstet Gynaecol Can 2018; 40 (2): e58–e65.

REFERENCES

1. Chan C.W.H., Yeung E.A., Law B.M.H. Effectiveness of Physical Activity Interventions on Pregnancy-Related Outcomes Among Pregnant Women: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16 (10): 1840.

2. Wu W.H., Meijer O.G., Uegaki K. et al. Pregnancy-related pelvic girdle pain (PPP), I: Terminology, clinical presentation, and prevalence. *Eur Spine J* 2004; 13: 575–589.

3. Littleton H.L., Breitkopf C.R., Berenson A.B. Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 424–432.

4. Kominiarek M.A., Peaceman A.M. Gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 642–651.

5. Evenson K., Wen F. National trends in self-reported physical activity and sedentary behaviors among pregnant women: NHANES 1999–2006. *Preventive Medicine* 2010; 50:123–128.

6. Nascimento S.L., Surita F.G., Godoy A.C. et al. Physical Activity Patterns and Factors Related to Exercise During Pregnancy: A Cross Sectional Study. *PLoS One* 2015; 10 (6): e0128953.

7. ACOG Committee Opinion No. 650: Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period *Obste. Gynecol* 2015; 126 (6): e135–42.

8. WHO guidelines for antenatal care as a means of creating a positive pregnancy experience, available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/ru/ (in Russian).

9. Gregg V.H., Ferguson J.E. 2nd. Exercise in Pregnancy. *Clin Sports Med* 2017; 36 (4): 741–752.

10. Barakat R., Perales M. Resistance Exercise in Pregnancy and Outcome. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59 (3): 591–599.

11. Pescatello L.S., Arena R., Riebe D. et al. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. *J Can Chiropr Assoc* 2014; 58 (3): 328.

12. Maksimova N.A., Shpakovskaja Ja.A., Safronova A.A. i dr. Fizicheskaja aktivnost' kak faktor blagoprijatnogo techenija beremennosti. *Akademicheskij zbornal Zapadnoj Sibiri* 2019; 1 (78): 50–51 (in Russian).

13. Perales M., Santos-Lozano A., Ruiz J.R. et al. Benefits of Aerobic or Resistance Training During Pregnancy on Maternal Health and Perinatal Outcomes: A Systematic Review. *Early Hum Dev* 2016; 94: 43–48.

14. Prather H., Spitznagle T., Hunt D. Benefits of exercise during pregnancy. *PMR* 2012; 4 (11): 845–850.

15. De Oliveira C.S., Imakawa T.S., Dantas Moisés E.C. Physical Activity during Pregnancy: Recommendations and Assessment Tools. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017; 39(08): 424–432.

16. Savvaki D., Taousani E., Goulis D.G. et al. Guidelines for Exercise During Normal Pregnancy and Gestational Diabetes: A Review of International Recommendations. *Hormones (Athens)* 2018; 17(4): 521–529.

17. Ferrari N., Graf C. Recommendations for Physical Activity During and After Pregnancy. *Gesundheitswesen* 2017; 79 (S01): S36-S39.
18. Forczek W., Curylo M, Forczek B. Physical Activity Assessment During Gestation and Its Outcomes: A Review. *Obstet Gynecol Surv* 2017; 72 (7): 425-444.
19. Krzepota J., Sadowska D, Biernat E. Relationships Between Physical Activity and Quality of Life in Pregnant Women in the Second and Third Trimester. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15 (12): 2745.
20. Evenson K.R., Barakat R., Brown W.J. et al. Guidelines for physical activity during pregnancy: comparisons from around the world. *Am J Lifestyle Med* 2014; 8: 102-121.
21. Evenson K.R., Wen F. Prevalence and correlates of objectively measured physical activity and sedentary behavior among US pregnant women. *Prev Med* 2011; 53: 39-43.
22. Mottola M.F., Campbell M.K. Activity patterns during pregnancy. *Can J Appl Physiol* 2003; 28 (4): 642-653.
23. Mottola M.F., Davenport M.H., Ruchat S.M. et al. No. 367-2019 Canadian Guideline for Physical Activity throughout Pregnancy. *J Obstet Gynaeco Can* 2018; 40 (11): 1528-1537.
24. Tobias D.K., Zhang C., van Dam R.M. et al. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; 34 (01): 223-229.
25. Logan J.G., Yeo S. Effects of Stretching Exercise on Heart Rate Variability During Pregnancy. *J Cardiovasc Nurs* 2017; 32 (2): 107-111.
26. Mottola M.F., Nagpal T.S., Begeginski R. et al. Is supine exercise associated with adverse maternal and fetal outcomes? A systematic review. *Br J Sports Med* 2018; 52: 1339-1346.
27. Barakat R., Pelaez M., Lopez C. et al. Exercise during pregnancy reduces the rate of cesarean and instrumental deliveries: results of a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25 (11): 2372-2376.
28. Spracklen C.N., Ryckman K.K., Triche E.W. et al. The effect of work activity in pregnancy on the risk of severe preeclampsia. *Matern Child Health J* 2016; 20 (6): 1193-1202.
29. Aune D., Saugstad O.D., Henriksen T. et al. Physical Activity and the Risk of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epidemiology* 2014; 25 (3): 331-343.
30. Davenport M.H., Sobierajski F., Mottola M.F. et al. Glucose responses to acute and chronic exercise during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018; 52 (21): 1357-1366.
31. Nguyen C.L., Pham N.M., Lee A.H. et al. Physical Activity During Pregnancy Is Associated With a Lower Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Vietnam. *Acta Diabetol* 2018; 55 (9): 955-962.
32. Gilbert L., Gross J., Lanzi S. et al. Physical Activity During Pregnancy and Subsequent Risk of Preeclampsia and Gestational Hypertension: A Case Control Study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19 (1): 60.
33. Hui A.L., Back L., Ludwig S. et al. Effects of lifestyle intervention on dietary intake, physical activity level, and gestational weight gain in pregnant women with different pre-pregnancy Body Mass Index in a randomized control trial. How diet, physical activity and psychosocial well-being interact in women with gestational diabetes mellitus: an integrative review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 331.
34. Stafne S.N., Salvesen K.A., Romundstad P.R. et al. Regular exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012; 119 (01): 29-36.
35. Kinser P.A., Pauli J., Jallo N. et al. Physical Activity and Yoga-Based Approaches for Pregnancy-Related Low Back and Pelvic Pain.

- J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2017; 46 (3): 334–346.
36. Davenport M.H., McCurdy A.P., Mottola M.F. et al. Impact of prenatal exercise on both prenatal and postnatal anxiety and depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018; 52: 1376–1385.
37. Davenport M.H., Kathol A.J., Mottola M.F. et al. Prenatal exercise is not associated with fetal mortality: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2019; 53 (2): 108–115.
38. Gaston A., Cramp A. Exercise during pregnancy: a review of patterns and determinants. *J Sci Med Sport* 2011; 14 (04): 299–305.
39. Brown W. The benefits of physical activity during pregnancy. *J Sci Med Spor* 2002; 5 (01): 37–45.
40. Barakat R., Pelaez M., Lopez C. et al. Exercise during pregnancy reduces the rate of cesarean and instrumental deliveries: results of a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25 (11): 2372–2376.
41. Rodriguez-Blanque R., Sánchez-García J.C., Sánchez-López A.M. et al. The influence of physical activity in water on sleep quality in pregnant women: A randomised trial. *Women Birth* 2018; 31 (1): 51–58.
42. Garland M., Wilbur J., Semanik P. et al. Correlates of Physical Activity During Pregnancy: A Systematic Review With Implications for Evidence-based Practice. *Worldviews Evid. Based Nurs* 2019; 16 (4): 310–318.
43. Yan W., Wang X., Kuang H. et al. Physical Activity and Blood Pressure During Pregnancy: Mediation by Anxiety Symptoms. *J Affect Disord* 2020; 264: 376–382.
44. Eustis E.H., Ernst S., Sutton K. et al. Innovations in the Treatment of Perinatal Depression: The Role of Yoga and Physical Activity Interventions During Pregnancy and Postpartum. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21 (12): 133.
45. Kotomajska-Bogucka D., Mazur-Bialy A.I. Physical Activity and the Occurrence of Postnatal Depression-A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55 (9): 560.
46. Coll C.V.N., Domingues M.R., Stein A. et al. Efficacy of Regular Exercise During Pregnancy on the Prevention of Postpartum Depression: The PAMELA Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2019; 2 (1): e186861.
47. Nakamura A., van der Waerden J., Melchior M. et al. Physical activity during pregnancy and postpartum depression: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2019; 246: 29–41.
48. Poyatos-León R., García-Hermoso A., Sanabria-Martínez G. et al. Effects of Exercise-Based Interventions on Postpartum Depression: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Birth* 2017; 44 (3): 200–208.
49. Szumilewicz A. Who and How Should Prescribe and Conduct Exercise Programs for Pregnant Women? Recommendation Based on the European Educational Standards for Pregnancy and Postnatal Exercise Specialists. *Dev Period Med* 2018; 22 (2): 107–112.
50. Davies G.A.L., Wolfe L.A., Mottola M.F. et al. No. 129-Exercise in Pregnancy and the Postpartum Period. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40 (2): e58-e65.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 27.05.2020

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616-006-076.5

DOI: 10.17816/pmj37485-90

ИНФОРМАТИВНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ

И.А. Булатова^{1}, С.В. Падучева²*

Пермский государственный медицинский университет

имени академика Е.А. Вагнера,

²Городская клиническая больница № 2 имени Ф.Х. Граля, г. Пермь, Россия

INFORMATIVE SIGNIFICANCE OF MORPHOLOGICAL METHODS FOR DIAGNOSIS OF TUMOR PROCESSES

I.A. Bulatova^{1}, S.V. Paducheva²*

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²City Clinical Hospital №2 named after F.Kh. Gral, Perm, Russian Federation

Цель. Оценить сопоставимость цитологических и гистологических исследований материала разных локализаций.

Материалы и методы. Осуществлен анализ результатов цитологического и гистологического исследований у 48 пациентов, проходивших обследование на базе Пермского краевого онкологического диспансера в 2019 г.

Результаты. Установлено, что из 22 пунктов молочных желез гистологически диагноз рака подтвердился у 20 пациенток с критерием достоверности совпадений 91 %. Из 14 препаратов кожи 13 случаев

© Булатова И.А., Падучева С.В., 2020

тел. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Булатова И.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики; Падучева С.В. – кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией].

© Bulatova I.A., Paducheva S.V., 2020

tel. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Bulatova I.A. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy №2 of Professional Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Paducheva S.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of Clinical Diagnostic Laboratory].

гистологически подтвердились, что составило 92,8 %. При исследовании пунктата лимфатических узлов выявлено одно несовпадение. Из 6 пунктатов щитовидной железы подтвержденных – 5. Доля ложноположительных цитологических заключений составила в среднем 7 %, ложноотрицательных – 1 %.

Выводы. Сопоставимость цитологического и гистологического исследования по результатам анализа данных варьировалась в диапазоне от 50 до 100 % в зависимости от локализации и составила в среднем 91,6 %.

Ключевые слова. Цитологическое исследование, гистологическое исследование.

Objective. To assess the comparability of the cytological and histological studies of material of different localizations.

Materials and methods. The work is based on the analysis of results of cytological and histological studies in 48 patients examined at Perm Regional Oncological Dispensary in 2019.

Results. It was established that out of 22 mammary punctates, diagnosis of “cancer” was confirmed in 20 patients with coincidence validity criterion of 91 %. Out of 14 preparations of skin, 13 cases were histologically confirmed that constituted 92,8 %. When studying the lymph node punctate, one mismatch was detected. Out of 6 thyroid punctates, there were 5 confirmed ones. Percentage of false-positive cytological conclusions was on average 7 %, false-negative – 1 %.

Conclusions. Comparability of cytological and histological studies according to the results of data analysis ranged from 50 to 100 % depending on localization and was on average 91.6 %.

Keywords. Cytological study, histological study.

ВВЕДЕНИЕ

Своевременная диагностика онкологических заболеваний по-прежнему остается одним из приоритетных направлений стратегии развития здравоохранения. По данным Минздрава, сейчас в России живут 3,7 млн человек, больных каким-либо онкологическим заболеванием (около 2,6 тыс. случаев на 100 тыс. населения). В 2018 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 624 709 случаев злокачественных новообразований (в том числе 285 949 и 338 760 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2017 г. составил 1,2 %. Ведущими локализациями в общей (оба пола) структуре онкологической заболеваемости являются: кожа (12,6 %, с меланомой – 14,4 %), молочная железа (11,4 %), трахея, бронхи, легкое (9,9 %), ободочная кишка (6,9 %), предстательная железа (6,8 %), желудок (5,9 %), прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (5,0 %),

лимфатическая и кровеносная ткань (4,8 %), тело матки (4,3 %), почка (3,9 %), поджелудочная железа (3,1 %), шейка матки (2,8 %), мочевой пузырь (2,8 %), яичник (2,3 %) [1]. Диагностика онкологических заболеваний базируется на четких морфологических признаках, способных верифицировать предопухолевые и опухолевые процессы с высокой информативностью и точностью. Основными морфологическими методами исследования являются цитологический и гистологический, прошедшие некоторые этапы эволюции и зарекомендовавшие себя как наиболее обоснованные тесты.

Цитология активно стала развиваться с середины XX в. За этот небольшой период дисциплина перешла в самостоятельный раздел медицины, имеет в своем арсенале современные технологии, позволяющие постоянно модернизировать критерии оценки патологических процессов. Такие преимущества, как доступность, техническая простота, малая травматичность, возможность использовать

скрининг-тесты с большим охватом населения, определили ведущее место цитологии в диагностике онкологических заболеваний.

Однако трудность получения адекватного материала, недостаточность критериев оценки, неправильный выбор метода окраски усложняют тактику дифференциальной диагностики онкологических заболеваний. Доля неудовлетворительного материала достигает 15,4 % и зависит не только от качества препарата, квалификации цитолога, но и от локализации опухоли, что приводит к неправильным заключениям специалиста и вызывает сомнение в приоритетности метода [2].

По современным требованиям цитологическое заключение включает не только обнаружение атипичных клеток, но и определение типа и степени дифференцировки опухоли, позволяющие лечащему врачу сориентироваться в выборе тактики введения пациента. В клинической практике цитологическое исследование подтверждается гистологическим заключением, клинической картиной, инструментальными методами исследования.

В 1999 г. были опубликованы результаты работы патоморфологов Johns Hopkins University's School of Medicine по второму оценочному мнению характера опухоли из других лабораторий. Выявлено 86 значимых ошибок из 6171 заключения (1,4 %), приведших к изменению диагноза. Чаще всего это были неправильная стадия болезни, а именно вовлечение серозной оболочки (9,5 %), и ошибки в типе опухолей женской репродуктивной системы (5,1 %). Реже пересмотр гистопрепаратов приводил к изменению диагноза при поражении кожи (2,9 %), центральной нервной системы (2,8 %), молочной железы (1,4 %), мочеполовой системы (1,2 %), желудочно-кишечного тракта (1,2 %). Чаще всего ошибки

выявлялись в заключениях лабораторий клиник общего профиля (58 %), реже – в заключениях коммерческих лабораторий (23 %), академических учреждений (14 %) и зарубежных клиник (5 %) [3]. Также интерпретация онкогинекологической патологии явилась основной проблемой в некоторых других исследованиях: частота значимых ошибок в патоморфологическом заключении обнаруживалась в диапазоне от 2 до 6 % [4–6]. Расхождения в патоморфологическом заключении выявляются у 18 % больных опухолями щитовидной железы [7]. В России наиболее низкий удельный вес морфологической верификации диагноза наблюдается при опухолях поджелудочной железы (65,8 %), печени (68,9 %), трахеи, бронхов, легкого (79,9 %), почки (85,5 %), костей и суставов хрящей (90,7 %) [1].

Проблема минимизации различий результатов цитологических и гистологических исследований остается главной задачей цитоморфологов и является основным методом внутрилабораторного контроля качества. Уверенное цитологическое заключение о наличии злокачественного новообразования, совпадающее с клиническими симптомами и данными других диагностических исследований, расценивается как морфологическое подтверждение диагноза злокачественной опухоли. Это предъявляет цитологам высокие профессиональные требования и заставляет искать пути предупреждения возможных ошибок. Работа клинициста и морфолога должна проходить совместно, и морфолог должен входить в состав мультидисциплинарных консилиумов, особенно когда речь идет о редких опухолях [8].

Цель исследования – оценить сопоставимость цитологических и гистологических исследований материала разных локализаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ результатов цитологического и гистологического исследования у 48 пациентов, проходивших обследование на базе Пермского краевого онкологического диспансера в 2019 г. Морфологическое исследование выполняли квалифицированные сотрудники цитологической лаборатории ПКОД. Мазки соответствовали требованиям, предъявляемым к качеству препаратов. Для сопоставления цитологических и гистологических исследований использовали критерий согласия Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 22 пунктатов молочных желез гистологически диагноз рака подтвердился у 20 пациенток. В двух случаях гистологически выставлены диагнозы кисты и пролифера-

тивной мастопатии, что не соответствует цитологическим заключениям (таблица).

Из 14 препаратов кожи 13 случаев гистологически подтвердились: 3 – плоскоклеточный рак и 10 – базалиома. В одном случае выявлено расхождение: гистологически указана «болезнь Дауна», а цитологически выставлен «плоскоклеточный рак».

При исследовании пунктата двух лимфатических узлов выявлено одно несовпадение. При цитологическом исследовании заключение – «подозрение на ЛПЗ», а гистология дала заключение «гиперплазия лимфоидной ткани».

В 2 случаях соскобов гортаней диагноз плоскоклеточного рака подтвердился. Также одно исследование языка: цитологическое исследование – подозрение на плоскоклеточный рак, гистологическое – плоскоклеточный рак.

Результат полученных цитологических и гистологических заключений новообразований

Локализация	ЦИ, абс. число	ГИ, абс. число	КД, %
Молочная железа	22	20	91,0
Соскоб кожи	14	13	92,8
Пунктат лимфоузла	2	1	50,0
Гортань	2	2	100,0
Матка	1	1	100,0
Язык	1	1	100,0
Щитовидная железа	6	5	83,3

Примечание: КД (критерий достоверности совпадений) – доля схождения различия между цитологическим и гистологическим заключениями; ЦИ – цитологическое исследование; ГИ – гистологическое исследование.

Исследование соскоба из полости матки не выявило различий в диагностике. Цитологическое исследование – «железистый рак», гистологическое исследование подтвердило – «аденокарцинома».

Исследование полового члена: цитологическое исследование – дисплазия III, подозре-

ние на плоскоклеточный рак, гистологическое исследование – плоскоклеточный рак.

Из 6 пунктатов щитовидной железы подтвержденных – 5. Цитология – 5 исследований: TBS IV-V, TBS VI по классификации Бетесда, а гистологически: папиллярный рак (3 исследования), фолликулярный рак (од-

но), фолликулярный вариант папиллярного рака (одно). Расхождение случаев зарегистрировано в одном исследовании: цитологически – «TBS – IV», а гистологически – «фолликулярная аденома».

Таким образом, анализ полученных данных выявил из 48 цитологических заключений 4 расхождения с гистологическим исследованием, то есть доля сходимости – 91,6 %. Ложноположительные цитологические заключения в среднем – 7 %, ложноотрицательные – 1 %.

По данным литературы, диагноз злокачественного новообразования в 2018 г. был подтвержден морфологически в 93,0 % случаев (2008 г. – в 83,2 %) [1]. Сопоставимость цитологических и гистологических заключений при исследовании материала молочной железы составляет в среднем 90–96 %, щитовидной железы – 57–94 %, кожи – 90–98 %, горлани – 79–98 %, лимфоузлов – до 90 % [2].

ВЫВОДЫ

Сопоставимость цитологического и гистологического исследования по результатам анализа данных варьируется в диапазоне от 50 до 100 % в зависимости от локализации и в среднем составляет 91,6 %.

Учитывая процент схождения и расхождения диагнозов при исследовании биопсийного материала, в некоторых случаях следует проводить одновременно цитологическое и гистологическое исследование биоптата.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2019; 250.

2. Волченко Н.Н., Полонская Н.Ю. Цитологический метод в диагностике опухолей и опухолеподобных процессов. Новости клинической цитологии России 2018; 22 (1–2): 23–29.

3. Kronz J.D., Westra W.H., Epstein J.I. Mandatory second opinion surgical pathology at a large referral hospital. *Cancer* 1999; 86 (11): 2426–2435.

4. Santoso J.T., Coleman R.L., Voet R.L. et al. Pathology slide review in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 730–734.

5. Selman A.E., Niemann T.H., Fowler J.M., Copeland L.J. Quality assurance of second opinion pathology in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol* 1999; 94 (2): 302–306.

6. Chan Y.M., Cheung A.N., Cheng D.K. et al. Pathology slide review in gynecologic oncology: routine or selective? *Gynecol Oncol* 1999; 75: 267–271.

7. Hamady Z.Z., Mather N., Lansdown M.R. et al. Surgical pathological second opinion in thyroid malignancy: impact on patients' management and prognosis. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 (1): 74–77.

8. Федянин М.Ю. Взгляд клинического онколога. Как повлияет морфологическое исследование опухолей толстой кишки, мочеполовой системы на тактику лечения? *Злокачественные опухоли* 2018; 8 (3s1): 96–104.

REFERENS

1. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovov. Moscow: MNI OI them. P.A. Herzen – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia 2019; 250 (in Russian).

2. Volchenko N.N., Polonskaya N.Yu. Cytological method in the diagnosis of tumors and

tumor-like processes. *Clinical Cytology News from Russia* 2018; 22 (1–2): 23–29 (in Russian).

3. Kronz J.D., Westra W.H., Epstein J.I. Mandatory second opinion surgical pathology at a large referral hospital. *Cancer* 1999; 86 (11): 2426–2435.

4. Santoso J.T., Coleman R.L., Voet R.L. et al. Pathology slide review in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 730–734.

5. Selman A.E., Niemann T.H., Fowler J.M., Copeland L.J. Quality assurance of second opinion pathology in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol* 1999; 94 (2): 302–306.

6. Chan Y.M., Cheung A.N., Cheng D.K. et al. Pathology slide review in gynecologic oncology: routine or selective? *Gynecol Oncol* 1999; 75: 267–271.

7. Hamady Z.Z., Mather N., Lansdown M.R. et al. Surgical pathological second opinion in thyroid malignancy: impact on patients' management and prognosis. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 (1): 74–77.

8. Fedyanin M.Yu. A clinical oncologist's perspective. How will morphological examination of tumors of the colon and genitourinary system affect the tactics of treatment? *Malignant tumors* 2018; 8 (3s1): 96–104 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 05.05.2020

УДК 616.28-77

DOI: 10.17816/pmj37491-100

БИОНИЧЕСКИЙ ПРОТЕЗ УХА: НАСТУПИВШЕЕ БУДУЩЕЕ

*С.Д. Арутюнов¹, А.Г. Степанов¹, А.М. Еловиков²,
А.С. Арутюнов³, А.А. Южаков⁴, В.И. Фрейман⁴,
Д.И. Поляков¹, Н.Б. Асташина^{2*}*

¹Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,

²Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

³Национальный медицинский исследовательский центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, г. Москва,

⁴Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Россия

BIONIC EAR PROSTHESIS: THE COMING FUTURE

*S.D. Arutyunov¹, A.G. Stepanov¹, A.M. Elovikov²,
A.S. Arutyunov³, A.A. Yuzhanov⁴, V.I. Freiman⁴,
D.I. Polyakov¹, N.B. Astashina^{2*}*

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,

²E.A. Vagner Perm State Medical University,

³National Medical Research Center of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow,

⁴Perm National Research Polytechnic University, Russian Federation

Цель. Разработка конструкции бионического протеза уха и способа его изготовления на основе интеллектуальных и медицинских 3D-технологий.

Материалы и методы. При реализации проекта использовано цифровое оборудование и современное программное обеспечение.

© Арутюнов С.Д., Степанов А.Г., Еловиков А.М., Арутюнов А.С., Южаков А.А., Фрейман В.И., Поляков Д.И., Асташина Н.Б., 2020
тел. +7 912 886 04 20
e-mail: astashina.nb@mail.ru

[Арутюнов С.Д. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний; Степанов А.Г. – доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний; Еловиков А.М. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии; Арутюнов А.С. – доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник; Южаков А.А. – доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой автоматизации и телемеханики; Фрейман В.И. – доктор технических наук, профессор кафедры автоматизации и телемеханики; Поляков Д.И. – ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний; Асташина Н.Б. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой ортопедической стоматологии].

© Arutyunov S.D., Stepanov A.G., Elovikov A.M., Arutyunov A.S., Yuzhakov A.A., Freiman V.I., Polyakov D.I., Astashina N.B., 2020
tel. +7 912 886 04 20
e-mail: astashina.nb@mail.ru

[Arutyunov S.D. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Dental Diseases; Stepanov A.G. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutic of Dental Diseases; Elovikov A.M. – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Otorhinolaryngology; Arutyunov A.S. – MD, PhD, leading researcher; Yuzhakov A.A. – Doctor of Technical Science, Professor, Head of Department of Automatics and Telemechanics; Freiman V.I. – Doctor of Technical Science, Professor, Department of Automatics and Telemechanics; Polyakov D.I. – Lecturer, Department of Propaedeutics of Dental Diseases, Astashina N.B. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Orthopedic Dentistry].

Разработанная конструкция бионического протеза уха состоит из нескольких компонентов, включающих в себя протез ушной раковины и введенный в него звуковой процессор. При этом обеспечивается функционал дистанционного управления, настройки и беспроводной зарядки. Работа системы основывается на принципе костной проводимости. Протез ушной раковины представляет собой внешнее накладное устройство, отличающееся высокими эстетическими характеристиками, изготавливается из биологически совместимых материалов с применением современных цифровых технологий. Встроенный слуховой аппарат, включает в себя микрофон; звуковой процессор, построенный на основе цифрового сигнального компонента со встроенными аналого-цифровыми и цифроаналоговыми преобразователями; модуль радиоканала Bluetooth для связи с устройством управления настройками (смартфоном на Android); и излучатель звуковых колебаний.

Результаты. Предполагаемый положительный эффект заключается в повышении эффективности лечения, реабилитации и социализации глухих и слабослышащих пациентов за счет уменьшения объема оперативного вмешательства; применения рациональной эстетичной конструкции эпитеза ушной раковины, выполненного из биологически совместимых материалов, с инклинированным высокофункциональным электронным слуховым аппаратом, интегрированным со слуховой средой пациента.

Выводы. Сочетание указанных факторов способно обеспечить сокращение сроков медицинской и социальной реабилитации больных разного возраста. Помимо вышеуказанного, существенным преимуществом разрабатываемой конструкции бионического протеза и способа его изготовления является простота использования и экономическая доступность.

Ключевые слова. Бионический протез, эпитез наружного уха, слуховой аппарат, атрезия, анотия, микроотия.

Objective. To develop the bionic ear prosthesis design and a method for its manufacture based on intellectual and medical 3D technologies.

Materials and methods. Taking into account the analysis of data from domestic and foreign literature, a bionic ear prosthesis and a device for its manufacture have been developed. During the implementation of the project, digital equipment and software were used.

The developed design of a bionic ear prosthesis consists of several components, including an auricle prosthesis and a sound processor inserted into it. This provides the functionality of remote control, configuration and wireless charging. The system is based on the principle of bone conduction. The auricle prosthesis is an external attachment device with high aesthetic characteristics, made of biocompatible materials using modern digital technologies. Built-in hearing aid, includes a microphone; a sound processor based on a digital signal component with built-in analog-to-digital and digital-to-analog converters; Bluetooth radio channel module for communication with the settings control device (Android smartphone); and an emitter of sound vibrations.

Results. The expected positive effect is to increase the effectiveness of treatment, rehabilitation and socialization of deaf and hard of hearing patients by reducing the volume of surgical intervention; prevention of postoperative complications; the use of a rational aesthetic design of the auricle epithesis made of biologically compatible materials, with an inclined highly functional electronic hearing aid integrated with the patient's auditory environment.

Conclusions. The combination of these factors can provide a significant reduction in the terms of medical and social rehabilitation of patients of different ages. In addition to the above, a significant advantage of the developed design of a bionic prosthesis and the method of its manufacture is ease of use and economic availability.

Keywords. Bionic prosthesis, outer ear epithesis, hearing aid, atresia, anotia, microtia.

ВВЕДЕНИЕ

Применение цифровых систем для устранения физиологических проблем по восприятию аудиоинформации является перспективным направлением, поскольку информационные технологии открывают новые горизонты для компенсации потери слуха.

Человек воспринимает информацию с помощью органов чувств, и 20 % этой информации приходится на звуковые сигналы. Информация – это вся совокупность сведений об окружающем мире, о всевозможных протекающих в нем процессах, которые могут быть восприняты живыми организмами, электронными машинами и другими информационными сис-

темами [1]. Решение задачи восстановления слуха у пациентов с патологией наружного уха является важной, поскольку роль информации в жизни человека является определяющей – чем большим количеством знаний и навыков он владеет, тем выше его социализация. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 10 % населения имеют нарушения слуха. Достаточно большое количество страдающих тугоухостью и аномалиями развития наружного и среднего уха выбирают слухопротезирование. При кондуктивной и смешанной тугоухости в сочетании с аномалиями развития уха большое распространение получили аппараты костного звукопроведения, например Alfa, Baha, Pronto, состоящие из процессора, который обнаруживает, очищает и усиливает звуковые волны, а также преобразует их в вибрации. Далее усиленные вибрации передаются через опору на остеоинтегрированный имплантат. Ограничением применения данных слуховых аппаратов при отсутствии ушной раковины, является их дезинтегрированность с протезом наружного уха и высокая стоимость.

Среди различных врожденных и приобретенных аномалий уха наиболее часто встречается патология наружного уха [2], ее распространенность составляет один случай на 5–10 тыс. новорожденных [3, 4]. По статистике от 2 до 6 новорожденных детей из тысячи страдают врожденной тугоухостью, на территориях Пермского края отмечают близкие к указанным статистические показатели. Аномалии развития наружного уха, микротия и атрезия слуховых проходов встречается с частотой 1:10 000 и 1: 20 000 населения соответственно. Далеко не все пациенты по тем или иным причинам предпочитают хирургическую реконструкцию [5, 6].

Пороки развития наружного уха в большинстве случаев (70–90 %) являются односторонними, в основном затрагивают правую сторону (58–61 %) [7]. Пациенты этой категории страдают не только от выраженной кондуктивной тугоухости, но и от грубого дефекта, нарушающего эстетику лица. Дефекты лица в виде отсутствия ушной раковины нередко сопровождаются воспалительными изменениями мягких тканей, что вызывает тяжелые функциональные нарушения, ухудшает психоэмоциональное состояние и ведет к социальной дезадаптации пациентов [8, 9].

Реконструктивно-пластические операции, направленные на формирование ушной раковины и наружного слухового прохода, являются технически сложными и далеко не всегда приносят ожидаемый эстетический и функциональный результат, особенно при отокранеостенозе [10, 11]. Кроме того, они сопряжены с высоким риском развития послеоперационных осложнений. Наиболее часто возникают рестеноз наружного слухового прохода и латерализация неотимпанальной мембраны, что требует повторных вмешательств в 30–46 % случаев [12]. Костная облитерация слухового прохода создает дополнительные трудности при оперативном вмешательстве, поскольку ее устранение с помощью фрез нередко приводит к развитию сенсоневральной тугоухости (СНТ) вследствие чрезмерного вибрационного воздействия на рецепторный аппарат внутреннего уха, передающегося от атретической пластинки через цепь слуховых косточек [13]. Случаи врожденной патологии наружного слухового прохода также часто сопровождаются аномальным ходом канала лицевого нерва: тимпанальный сегмент нерва обычно смещен книзу, а мастоидальный расположен более впереди, что повышает риск его травматизации [14, 15].

Помимо прочего, при микротии III типа по классификации H. Weerda, когда у пациента отсутствуют нормальные структуры ушной раковины, для комплексных реконструктивных вмешательств требуется использование дополнительных фрагментов кожи или хряща в большом объеме. Большинство исследователей констатируют, что восстановление уха, глаз, носа, орбиты, скулоглазничного комплекса с помощью эктопротезирования на краниальных остеоинтегрируемых имплантатах (КОИ) приводит к эстетически более удовлетворительному результату, чем применение аутогенной реконструкции, а в случаях онкологической потери органа является единственным возможным способом [16]. В отохирургии КОИ нашли широкое применение при слухопротезировании аппаратами костного звукопроведения [17]. Основными показаниями для эктопротезирования являются недостаточная развитость местных тканей для аутогенной реконструкции, неудовлетворительные результаты предыдущих реконструктивных вмешательств и выбор этой методики пациентом. Черепно-лицевая реабилитация на краниальных имплантатах является безопасным, надежным и предсказуемым способом восстановления нормального внешнего вида пациента, поскольку приживаемость имплантатов для фиксации эпитезов уха составляет приблизительно 95,7 %, а частота осложнений со стороны мягких тканей в большинстве случаев не превышает II степень по шкале Холгера [18, 19]. Учитывая наличие функционального и эстетического дефекта при врожденной и приобретенной патологии наружного слухового прохода и высокую вероятность получения неудовлетворительных функциональных и эстетических результатов и осложнений при реконструктивно-пластической хирургии, во-

прос о комплексном подходе к реабилитации таких пациентов является актуальным. Основными преимуществами эктопротезирования по сравнению с традиционными хирургическими методами реконструкции являются простота хирургической техники, предсказуемость полученного результата, минимальный срок реабилитации пациента и долгосрочная стабильность результатов протезирования.

Таким образом, изучаемая проблема требует решения в связи с тем, что дефекты и деформации лица, сопряженные с тяжелыми функциональными нарушениями, связанными с глухотой или тугоухостью, крайне болезненно воспринимаются больными, что диктует необходимость совершенствования новых методов лечения, поиска материалов и разработки новых высокофункциональных эстетичных и комфортных в использовании конструкций эпитезов ушной раковины, с введенным бионическим компонентом, применение которых позволит как эффективно устранить дефекты лица, так и восстановить слух.

Цель исследования – разработка конструкции бионического протеза уха и способа его изготовления на основе интеллектуальных и медицинских 3D-технологий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе анализа данных отечественной и зарубежной литературы разработан бионический протез уха и устройство для его изготовления. В ходе работы использовано цифровое оборудование и программное обеспечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанная конструкция бионического протеза уха состоит из нескольких компонентов, включающих в себя протез ушной раковины и введенный в него звуковой процессор. При этом обеспечивается

функционал дистанционного управления, настройки и беспроводной зарядки. Работа системы основывается на принципе костной проводимости. Протез ушной раковины представляет собой внешнее накладное устройство, отличающееся высокими эстетическими характеристиками, изготавливается из биологически совместимых материалов с применением современных цифровых технологий. Встроенный слуховой аппарат, включает в себя микрофон; звуковой процессор, построенный на основе цифрового сигнального компонента со встроенными аналого-цифровыми и цифроаналоговыми преобразователями; модуль радиоканала Bluetooth для связи с устройством управления настройками (смартфоном на Android); и излучатель звуковых колебаний.

Технологическое решение направлено: на возможность цифровой обработки звука на основе использования цифрового сигнального процессора, специализированного под задачи слухового протезирования; система отличается простотой управления и настройкой, основанной на беспроводном интерфейсе, а также гибкостью и адаптивностью благодаря программной реализации функций.

Специализированный звуковой процессор для слуховых аппаратов и модуль связи представляют собой единую микросхему (чип), размеры которой позволяют разместить ее в объеме протеза. Принцип работы слухового аппарата основан на костной проводимости звука. Механические колебания с частотой звука от электромагнитного излучателя-вибратора через кожные покровы передаются на металлический компонент с магнитными свойствами, имплантированный под кожу в кость черепа, через который звуковые колебания передаются в кость и достигают внутреннего уха пациента, создавая альтернативный путь прохождения звука.

Предлагаемое решение отличается отсутствием дополнительных внешних носимых устройств, как открытых, так и скрытых; дистанционным управлением настройками и функциями звукового процессора по низкоэнергетическому радиоканалу Bluetooth LE; возможностью бесконтактной зарядки источника питания слухового аппарата благодаря съемной конструкции и магнитному креплению эпитеза ушной раковины.

Одной из перспективных задач является интеграция слухового аппарата с цифровой средой пациента, в частности с мобильным устройством (смартфоном), что обеспечивает управление и регулировку громкости с помощью смартфона; возможность ответа на входящие звонки и использования других функций внешних мобильных устройств; возможность дистанционного контроля и настройки; аудиозапись информации; переключение режимов работы, включая автоматизацию настройки в зависимости от акустического состояния окружающей среды.

Разные режимы настройки позволяют достичь максимального комфорта в процессе применения слухового аппарата. Например, один из них будет для повседневного использования, в котором усиления на разных частотных интервалах настроены индивидуально для каждого пациента, исходя из данных, полученных в результате обследования врача-аудиолога. А второй режим – для применения в шумных местах. Он предназначен для шумоподавления и выделения речи. Также возможно наличие и других режимов в зависимости от нужд и пожеланий пациента.

В настоящее время в аналогичных устройствах, как правило, используют дополнительные носимые устройства, являющиеся посредником между слуховым аппаратом и мобильным устройством. Однако задача

интеграции всех перечисленных функций в единую связку слуховой системы и мобильного приложения не решена. Объединение в одном устройстве нескольких информационных технологий и подходов, интегрирование его с окружающими устройствами позволит создать аппаратную платформу как для развития существующих методов лечения и реабилитации глухих и слабослышащих, так и для создания на их основе новых подходов в области интеллектуальных информационных технологий.

Для решения поставленных задач нами разработано устройство для изготовления бионического протеза уха [20], полученное аддитивной технологией 3D-печати из термостойчивого полимера. Устройство (рисунок) представляет собой полую форму ушной раковины пациента, увеличенную в объеме на собственную толщину (1,5 мм), разделенную продольно и состоящую из двух половин (1), сопоставляемых по направляющим (2) одной половины устройства, при этом внутренняя поверхность одной из половин содержит поддержки высотой в 2 мм для элементов слухового аппарата, по форме соответствующие негативной форме указанных элементов, и пазы (3). В соединенном состоянии устройства в ее верхней и нижней части имеются отверстия (4) диаметром в 3 мм, одно для внесения конструкционного материала второе для выхода воздуха при нагнетании конструкционного материала. В устройстве имеется система поддержек, с помощью которых формируется ложе для электронных компонентов, в частности – в часть, проецирующую противокозелок, вводится поддержка в форме гибридного микрочипа (5); в углублении для ножки завитка – магнитно-вибрационного трансдюсера костной проводимости (6); в зоне завитка располагается поддержка конденсатора (7); в дарвинском бугорке – поддержка в виде резистора (8); в

мочке уха – для источника питания (9) с функцией беспроводного заряда; а в проекции козелка – поддержка для микрофона (10). Указанные поддержки для элементов слухового аппарата в конструкции бионического протеза уха представляют собой площадки, соответствующие размерам элементов, которые возвышаются на двухмиллиметровых конусовидных шипах.

При раскрытии устройства после полимеризации протеза площадки остаются в толще конструкции эпитеза уха, а конусовидные шипы выходят из силикона и остаются монолитными с половиной устройства.

Предлагаемое устройство и способ его изготовления, а именно применение современных систем компьютерного моделирования, позволяют значительно сократить число как лабораторных, так и клинических этапов изготовления протеза, а также удешевляют себестоимость протезирования, что, несомненно, имеет выраженный медико-социальный эффект. Аддитивная технология 3D-печати и материал – термостойчивый полимер, из которого изготовлено предлагаемое устройство, дает возможность использовать его многократно, а наличие подобного устройства у техника позволяет пациенту заранее и дистанционно, без личного присутствия, заказывать протез уха при необходимости.

Процесс изготовления бионического протеза уха начинается с получения компьютерной томограммы головы пациента, с последующей конвертацией файла dicom, в объемное изображение формата stl. Затем цифровую модель имеющегося уха переносят зеркально в область отсутствующего и проводят коррекцию цифровой репродукции протеза в зоне его прилегания к тканям протезного ложа. Увеличивают общий объем изображения на 1,5 мм. В программе компьютерного моделирования удаляют внутреннюю поверхность цифровой модели уха, тем

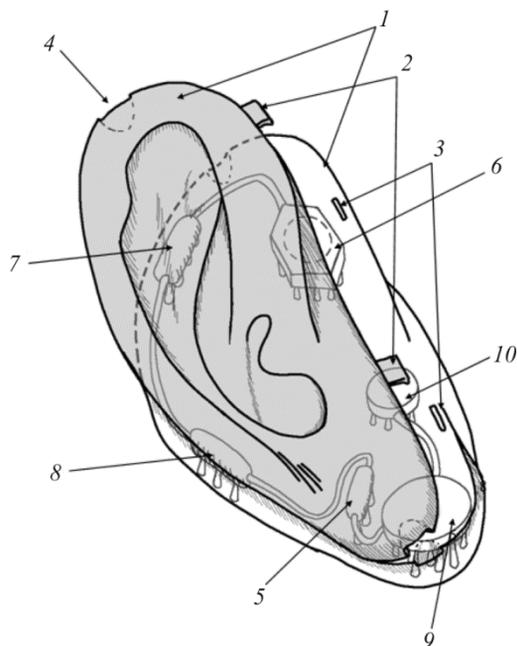


Рис. Устройство для изготовления бионического протеза уха: 1 – составляющая половина устройства; 2 – направляющие для фиксации устройства; 3 – пазы для фиксации устройства; 4 – отверстия для внесения и выведения излишек конструкционного материала (силикона); 5 – поддержка для гибридного микрочипа; 6 – поддержка для магнитно-вибрационного трансдюсера; 7 – поддержка для конденсатора; 8 – поддержка для резистора; 9 – поддержка для источника питания; 10 – поддержка для микрофона

самым формируя устройство для получения бионического протеза уха. Разделяют цифровую увеличенную модель устройства вдоль на две равные половины (1). На одной из половин с наружной поверхности моделируют направляющие (2) для соединения половин (1). На второй половине устройства (1) в проекции направляющих (2), моделируют пазы (3) для фиксации половин. На внутренней поверхности моделируются поддержки для элементов слухового аппарата. Цифровые модели устройства для изготовления бионического протеза уха, со-

стоящие из двух половин (1), печатаются на 3D-принтере из термостойкого полимера. В соответствующие пазы половины устройства (1) укладываются элементы слухового аппарата. Половины устройства (1) сопоставляют по направляющим (2) в пазы (3). Через отверстие (4) в верхней части устройства нагнетается покрашенный до телесного цвета силикон медицинского назначения до выхода из отверстия с противоположной стороны (4). Далее устройство укладывают в сухожаровой шкаф при температуре 40 °С в течение 2 ч для вулканизации. Полученный силиконовый бионический протез уха извлекают из устройства, удаляют поддержки для компонентов слухового аппарата, конструкцию обрабатывают и фиксируют пациенту.

Фиксация бионического протеза уха осуществляется за счет дополнительных ретенционных элементов, которые играют роль звукопроводящего имплантата, установленного в височную кость пациента, с фиксированным трансдюсером костной проводимости, размещенном в протезе ушной раковины.

Таким образом, разработка бионического протеза уха является конкурентноспособной, не имеющей российских прототипов и в таком идейном воплощении – зарубежных аналогов. Перспективы дальнейших исследований состоят в разработке алгоритмического и программного инструментария для расчета и сравнительного анализа характеристик беспроводных коммуникационных технологий для выбора эффективной платформы передачи данных для систем управления.

Выводы

Целью проводимых исследований является разработка конструкции бионического протеза уха и способа его изготовления на основе интеллектуальных и медицинских 3D-технологий.

Предполагаемый положительный эффект заключается в повышении эффективности лечения, реабилитации и социализации глухих и слабослышащих пациентов за счет уменьшения объема оперативного вмешательства; профилактики послеоперационных осложнений; применения рациональной эстетичной конструкции эпитеза ушной раковины, выполненного из биологически совместимых материалов, с инclinированным высокофункциональным электронным слуховым аппаратом, интегрированным со слуховой средой пациента. Сочетание указанных факторов способно обеспечить сокращение сроков медицинской и социальной реабилитации больных разного возраста. Помимо вышеуказанного существенным преимуществом разрабатываемой конструкции бionического протеза и способа его изготовления являются простота использования и экономическая доступность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Куянцева Л.М. Роль информации в современном обществе. 2010, available at: http://infdeyatchel.narod.ru/rol_inf.htm.
2. Swartz J., Faerber E. Congenital malformations of the external and middle ear: high-resolution CT findings of surgical import. American journal of roentgenology. 1985; 144 (3): 501–506.
3. Ishimoto S., Ito K., Yamasoba T., Kondo K., Karino S., Takegoshi H., Kaga K. Correlation between microtia and temporal bone malformation evaluated using grading system. J Archives of otolaryngology – head and neck surgery 2005; 131 (4): 326–329.
4. Диаб Х.М., Назарян Д.Н., Дайхес Н.А., Харазян А.Э., Кондратчиков Д.С., Яранцев С.В., Черненко М.М. Междисциплинарный подход к реабилитации пациентов с врожденной атрезией наружного слухового прохода и микротией. Вестник оториноларингологии 2018; 83 (2): 17–21.
5. Диаб Х.М. О классификации аномалий развития уха. Российская оториноларингология 2012; 2 (57): 154–161.
6. Zhao S., Han D., Wang Z., Li J., Qian Y., Ren Y., Dong J. An imaging study of the facial nerve canal in congenital aural atresia. J Ear Nose Throat 2015; 94 (10–11): 6–13.
7. Siegert R., Weerda H., Remmert S. Embryology and surgical anatomy of the auricle. J Facial Plast Surg 1994; 10 (3): 232–243.
8. Unkovskiy A., Spintzyk S., Axmann D., Engel E.M., Weber H., Huetti F. Additive manufacturing: A comparative analysis of dimensional accuracy and skin texture reproduction of auricular prostheses replicas. Journal of Prosthodontics 2019; 28 (2): 460–468
9. Унковский А.С., Хюттиг Ф., Вебер Г., Каутел К., Бром Й., Спринчуж С., Лебеденко, И.Ю. Современные подходы в применении CAD/CAM технологий для изготовления лицевых протезов. Цифровая стоматология 2017; 7 (2): 50–54.
10. Назарян Д.Н., Харазян А.Э., Караян А.С., Чаушева С.И., Яранцев С.В. Анапластология как раздел пластической и челюстно-лицевой хирургии. Head and Neck. Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи» 2014; 4: 28–34.
11. Диаб Х.М. Способ хирургического лечения атрезии наружного слухового прохода, сочетающейся с аномалией развития среднего уха. Российская оториноларингология 2011; 5 (54): 41–46.
12. Крюков А.И., Карякина И.А., Милешина Н.А. Каналоластика в реабилитации больных с микротией. Вестник оториноларингологии 2011; 4: 49–52.

13. Диаб Х.М., Аникин И.А., Еремин С.А. Способ профилактики вибротравмы внутреннего уха при одномоментном устранении атрезии наружного слухового прохода с тимпанопластикой и оссиклопластикой. Российская оториноларингология 2011; 6 (55): 36–39.

14. Zhao S., Han D., Wang Z., Li J., Qian Y., Ren Y., Dong J. An imaging study of the facial nerve canal in congenital aural atresia. *J Ear Nose Throat* 2015; 94 (10–11): 6–13.

15. Qin F., Zhang T., Dai P., Yang L. Anatomic variants on Computed Tomography in Congenital Aural Atresia and Stenosis. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 2015; 8 (4): 320–328.

16. Харязян А.Э., Назарян Д.Н., Чаушева С.И., Яранцев С.В., Черненко М.М., Кялов Г.Г. Комплексная реабилитация пациентов с комбинированными дефектами средней зоны лица на краниальных имплантатах с немедленной нагрузкой. *Пластическая хирургия и косметология* 2015; 3: 260–267

17. Милешина Н.А., Осипенков С.С., Бахшиян В.В., Таварткиладзе Г.А. Новые возможности реабилитации пациентов с врожденными пороками развития наружного и среднего уха. *Вестник оториноларингологии* 2014; 2: 33–36.

18. Curi M., Oliveira M., Molina G., Cardoso C., Oliveira Lde G., Branemark P., Ribeiro Kde C. Extraoral implants in the rehabilitation of craniofacial defects: implant and prosthesis survival rates and peri-implant soft tissue evaluation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012; 70 (7): 1551–1557.

19. Holgers K.M., Tjellström A, Bjursten L.M., Erlandsson B.E. Soft tissue reactions around percutaneous implants: a clinical study of soft tissue conditions around skin-penetrating titanium implants for bone-anchored hearing aids. *The American Journal of Otology* 1988 9 (1): 56–59.

20. Арутюнов С.Д., Степанов А.Г., Арутюнов А.С., Асташина Н.Б., Кузнецов Н.А. Устройство для изготовления бионического протеза уха. Патент на изобретение RUS 2724391 от 23.06.2020.

REFERENCES

1. Kuyantseva L.M. The role of information in modern society. 2010, available at: http://infdeyat-chel.narod.ru/rol_inf.htm (in Russian).

2. Swartz J., Faerber E. Congenital malformations of the external and middle ear: high-resolution CT findings of surgical import. *American journal of roentgenology* 1985; 144 (3): 501–506.

3. Ishimoto S., Ito K, Yamasoba T., Kondo K., Karino S., Takegoshi H., Kaga K. Correlation between microtia and temporal bone malformation evaluated using grading system. *J Archives of otolaryngology – head and neck surgery* 2005; 131 (4): 326–329.

4. Diab H.M., Nazaryan D.N., Daykbes N.A., Kharazyan A.E., Kondratchikov D.S., Yaransev S.V., Chernenkiy M.M. An interdisciplinary approach to the rehabilitation of patients with congenital atresia of the external auditory canal and microtia. *Vestnik otorinolaringologii* 2018; 83 (2): 17–21 (in Russian).

5. Diab H.M. About classification of ear anomalies. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2012; 2 (57): 154–161 (in Russian).

6. Zhao S., Han D., Wang Z., Li J., Qian Y., Ren Y., Dong J. An imaging study of the facial nerve canal in congenital aural atresia. *J Ear Nose Throat* 2015; 94 (10–11): 6–13.

7. Siegert R., Weerda H., Remmert S. Embryology and surgical anatomy of the auricle. *J Facial Plast Surg* 1994; 10 (3): 232–243.

8. Unkovskiy A., Spintzyk S., Axmann D., Engel E.M., Weber H., Huetti F. Additive manufacturing: A comparative analysis of dimensional

accuracy and skin texture reproduction of auricular prostheses replicas. *Journal of Prosthodontics* 2019; 28 (2): 460–468.

9. *Unkovskiy A.S., Khyuttig F., Veber G., Kautel K., Brom Y., Sprinchuk S., Lebedenko I.Yu.* Modern approaches to the application of CAD / CAM technologies for the manufacture of facial prostheses. *Tsifrovaya stomatologiya* 2017; 7 (2): 50–54 (in Russian).

10. *Nazaryan D.N., Kharazyan A.E., Karayan A.S., Chausbeva S.I., Yarantsev S.V.* Anaplastology as a branch of plastic and maxillofacial surgery. Head and Neck. Golova i sheya. Rossiyskoye izdaniye. *Zhurnal Obschberossiyskoy obschbestvennoy organizatsii «Federatsiya spetsialistov po lecheniyu zabolevaniy golovy i sbei»* 2014; 4: 28–34 (in Russian).

11. *Diab H.M.* A method of surgical treatment of atresia of the external auditory canal, combined with an anomaly in the development of the middle ear. *Rossiyskaya otorinolaringologiya* 2011; 5 (54): 41–46 (in Russian).

12. *Kryukov A.I., Karyakina I.A., Milesbina N.A.* Canaloplasty in the rehabilitation of patients with microtia. *Vestnik otorinolaringologii* 2011; 4: 49–52 (in Russian).

13. *Diab H.M., Anikin I.A., Yeregin S.A.* A method of preventing vibration trauma of inner ear with simultaneous elimination of external auditory canal atresia with tympanoplasty and ossiculoplasty. *Rossiyskaya otorinolaringologiya* 2011; 6 (55): 36–39 (in Russian).

14. *Zhao S., Han D., Wang Z., Li J., Qian Y., Ren Y., Dong J.* An imaging study of the facial nerve canal in congenital aural atresia. *J Ear Nose Throat* 2015; 94 (10–11): 6–13.

15. *Qin F., Zhang T., Dai P., Yang L.* Anatomic variants on Computed Tomography in Congenital Aural Atresia and Stenosis. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2015; 8 (4): 320–328.

16. *Kharazyan A.E., Nazaryan D.N., Chausbeva S.I., Yarantsev S.V., Chernenkiy M.M., Kyalov G.G.* Complex rehabilitation of patients with combined defects of the midface zone on cranial implants with immediate loading. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya* 2015; 3: 260–267 (in Russian).

17. *Milesbina N.A., Osipenkov S.S., Bakhsbinyan V.V., Tavartkiladze G.A.* New possibilities for the rehabilitation of patients with congenital malformations of the outer and middle ear. *Vestnik otorinolaringologii* 2014; 2: 33–36 (in Russian).

18. *Curi M., Oliveira M., Molina G., Cardoso C., Oliveira Lde G., Branemark P., Ribeiro Kde C.* Extraoral implants in the rehabilitation of craniofacial defects: implant and prosthesis survival rates and peri-implant soft tissue evaluation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012; 70(7): 1551–1557.

19. *Holgers K.M., Tjellström A, Bjursten L.M., Erlandsson B.E.* Soft tissue reactions around percutaneous implants: a clinical study of soft tissue conditions around skin-penetrating titanium implants for bone-anchored hearing aids. *The American Journal of Otology* 1988; 9 (1): 56–59.

20. *Arutyunov S.D., Stepanov A.G., Arutyunov A.S., Astashina N.B., Kuznetsov N.A.* Device for making a bionic ear prosthesis. Patent for invention RUS 2724391 23.06.2020 (in Russian).

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Правительства Пермского края в рамках научного проекта «Разработка бионического протеза уха на основе интеллектуальных и медицинских 3D-технологий».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 22.05.2020

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-053.2(571.56)

DOI: 10.17816/pmj374101-108

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЯ ОБРАЩАЕМОСТИ ПО ПОВОДУ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

В.И. Босикова¹, Т.Е. Бурцева^{2,3}, Н.И. Дуглас²*

¹Министерство здравоохранения Республики Саха (Якутия), г. Якутск,

²Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, г. Якутск,

³Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Россия

DYNAMICS OF MEDICAL AID APPEALABILITY RATE AMONG CHILD POPULATION IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

V.I. Bosikova¹, T.E. Burtseva^{2,3}, N.I. Douglas²*

¹Ministry of Healthcare of the Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk,

²North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk,

³Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems, Russian Federation

Цель. Анализ заболеваемости детского населения Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы. Представлен анализ заболеваемости детского населения Республики Саха (Якутия) по обращаемости в лечебно-профилактические учреждения за 2017–2019 гг. по данным Якутского республиканского медицинского информационно-аналитического центра.

Результаты. Детально описана заболеваемость детского и подросткового населения по классам болезней и по районам республики, рассчитан темп прироста и убыли. По результатам анализа отмеча-

© Босикова В.И., Бурцева Т.Е., Дуглас Н.И., 2020

тел. +7 914 294 32 44

e-mail: bourtsevat@yandex.ru

[Босикова В.И. – главный педиатр Республики Саха (Якутия); Бурцева Т.Е. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и детской хирургии, заведующая лабораторией; Дуглас Н.И. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии].

© Bosikova V.I., Burtseva T.E., Douglas N.I., 2020

tel. +7 914 294 32 44

e-mail: bourtsevat@yandex.ru

[Bosikova V.I. – Head Pediatrician of the Republic of Sakha (Yakutia); Burtseva T.E. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Head of Laboratory “YaSC for Complex Medical Problems”; Douglas N.I. – MD, PhD, Head of Department of Obstetrics and Gynecology].

ется прирост общей и первичной заболеваемости детского и подросткового населения. В разрезе районов республики наиболее высокая заболеваемость детского населения зарегистрирована в Среднеколымском, Аллаиховском, Усть-Янском, Оленекском, Таттинском районах.

Выводы. Прирост общей и первичной заболеваемости детского населения и гетерогенность данных показателей в районах Республики Саха (Якутия) требует реализации региональных и федеральных программ совершенствования первичной и специализированной медицинской помощи в регионе.

Ключевые слова. Дети, подростки, заболеваемость, болезненность, Якутия.

Objective. To analyze the incidence rate in child population of the Republic of Sakha (Yakutia) according to the data of treatment and prevention institutions.

Materials and methods. The article presents an analysis of the incidence rate in child population of the Republic of Sakha (Yakutia) according to the data of treatment and prevention institutions for 2017–2019 including the data of Yakut Republican Medical Information and Analytical Center.

Results. The primary and general morbidity of children and adolescents in the Republic of Sakha (Yakutia) for the period 2017–2019 was analyzed. The morbidity rate in the republic regarding the disease classes and regions is described, and the increase and decrease rates are calculated. According to the analysis results, there is noted an increase in the general and primary morbidity of the child and adolescent population. In the context of regions of the Republic of Sakha, the highest incidence rate in child population was registered in Srednekolymsky, Allaikhovsky, Ust-Yansky, Oleneksky, and Tattinsky regions.

Conclusions. The increase in the general and primary morbidity among the child population and the heterogeneity of these indices in the regions of the Republic of Sakha (Yakutia) requires the implementation of regional and Federal programs to improve primary and specialized medical care in the region.

Keywords. Children, adolescents, morbidity, sickness, Yakutia.

ВВЕДЕНИЕ

Проблеме охраны здоровья матери и ребенка в России уделяется огромное значение. Президент РФ В.В. Путин в целях совершенствования государственной политики в сфере защиты детства объявил 2018–2027 гг. десятилетием детства. Здоровье детей и подростков складывается из уровня физического, умственного, функционального развития, иммунной защиты и адаптационно-приспособительных реакций в процессе роста и при этом зависит от воздействия факторов окружающей среды и условий жизнедеятельности [1, 2]. Социально-экономические преобразования негативно отразились на медико-демографической ситуации и состоянии здоровья подростков как в Российской Федерации в целом [3, 4], так и в Дальневосточном Федеральном округе (ДФО) [5] и в Республике Саха (Якутия) (РС (Я)) в частности [6–8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представлен анализ заболеваемости детского населения Республики Саха (Якутия) по данным обращаемости в лечебно-профилактические учреждения за 2017–2019 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На начало 2019 г. в РС (Я) проживает 264 095 детей, из них 226 043 – в возрасте до 14 лет, 38 052 – подростки (табл. 1).

По республике в 2019 г. зарегистрировано всего 1 875 323 случая заболеваний (в 2017 г. – 1 739 150), из них с впервые установленным диагнозом – 1 001 416 (53,4 %) (в 2017 г. – 983 931 – 56,6 %). Показатель общей заболеваемости детей (0 до 14 лет) в 2019 г. возрос на 4,6 % и составила 2844,3 на 1000 детского населения (в 2017 г. – 2719,3). В структуре общей заболеваемости детей на первом месте – болезни органов дыхания (65,3 %), на втором – болезни органов пище-

Таблица 1

Численность детского населения в РС(Я) на 01.01.2019 г.

Параметр	Возраст, лет								
	0–14			15–17			0–17		
	Всего	Город	Село	Всего	Город	Село	Всего	Город	Село
Количество	226 043	137 081	88 962	38 052	22 811	15 241	264 095	159 892	104 203

Таблица 2

Динамика заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет РС (Я) по классам болезней (на 1000 детского населения соответствующего возраста)

Класс болезней по МКБ-10	2017 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста / убыли, %
<i>Общая заболеваемость</i>				
Всего	2719,3	2754,7	2844,3	4,6
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	68,6	77,6	73,0	6,4
Новообразования	12,3	12,4	13,7	11,4
Болезни крови и кроветворных органов	19,4	20,6	21,9	12,9
Болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ	22,3	22,8	24,4	9,4
Психические расстройства и расстройства поведения	9,7	10,9	11,7	20,6
Болезни нервной системы	107,9	110,4	123,3	14,3
Болезни глаза и его придаточного аппарата	116,2	97,9	116,0	-0,2
Болезни уха и сосцевидного отростка	51,9	52,5	58,1	11,9
Болезни системы кровообращения	11,9	11,9	12,9	8,4
Болезни органов дыхания (включая грипп, ОРВИ)	1775,6	1815,3	1856,6	4,6
Болезни органов пищеварения	178,3	183,4	181,9	2,0
Болезни кожи и подкожной клетчатки	113,4	108,1	113,1	-0,3
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	38,3	39,9	43,7	14,1
Болезни мочеполовой системы	44,6	41,9	44,4	-0,4
Врожденные аномалии (пороки развития)	29,2	32,7	34,8	19,2
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях	-	-	-	-
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	100,0	96,4	96,4	-3,6
<i>Первичная заболеваемость</i>				
Всего	2327,7	2338,1	2343,4	0,7
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	60,9	70,9	61,8	1,5
Новообразования	6,5	6,1	5,6	-13,8
Болезни крови и кроветворных органов	5,9	7,6	7,8	32,2
Болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ	4,8	7,0	6,6	37,5
Психические расстройства и расстройства поведения	1,5	2,6	3,1	106,7
Болезни нервной системы	33,6	37,1	34,9	3,9
Болезни глаза и его придаточного аппарата	65,0	57,0	56,2	-13,5
Болезни уха и сосцевидного отростка	40,7	41,1	46,2	13,5
Болезни системы кровообращения	2,6	5,5	4,2	61,5
Болезни органов дыхания (включая грипп, ОРВИ)	1723,1	1744,1	1773,5	2,9
Болезни органов пищеварения	124,1	116,6	101,9	-17,9
Болезни кожи и подкожной клетчатки	89,7	78,6	78,2	-12,8
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	18,4	19,4	14,4	-21,7
Болезни мочеполовой системы	24,2	22,0	22,7	-6,2
Врожденные аномалии (пороки развития)	6,8	6,0	11,2	64,7
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях	-	-	-	-
Травмы и отравления	100,0	96,4	96,4	-3,6

варения – 6,4 %, на третьем – болезни нервной системы – 4,3 %. В динамике произошло увеличение показателя по следующим классам заболеваний (табл. 2):

- психические расстройства и расстройства поведения (на 20,6 % – с 9,7 до 11,7);

- врожденные аномалии (на 19,2 % – с 29,2 до 34,8);

- болезни нервной системы (на 14,3 % – с 107,9 до 123,3);

- болезни костно-мышечной системы (на 14,1 % – с 38,3 до 43,7);

- болезни крови, кроветворных органов (на 12,9 % – с 19,4 до 21,9);

- болезни уха и сосцевидного отростка (на 11,9 % – с 51,9 до 58,1);

- новообразования (на 11,4 % – с 12,3 до 13,7);

- болезни эндокринной системы (на 9,4 % – с 22,3 до 24,4);

- болезни системы кровообращения (на 8,4 % – с 11,9 до 12,9);

- инфекционные и паразитарные болезни (на 6,4 % – с 68,6 до 73,0);

- болезни органов дыхания (на 4,6 % – с 1775,6 до 1856,6);

- болезни органов пищеварения (на 2,0 % – с 178,3 до 181,9);

Одновременно снизилась распространенность среди детей следующих классов болезней:

- травмы и отравления (на 3,6 % – с 100,0 до 96,4).

- болезни мочеполовой системы (на 0,4 % – с 44,6 до 44,4);

- болезни кожи и подкожной клетчатки (на 0,3 % – с 113,4 до 113,1);

- болезни глаза и его придаточного аппарата (на 0,2 % – с 116,2 до 116).

Максимальные значения показателя общей заболеваемости детей отмечаются в

Оленекском (3793,2), Среднеколымском (3741,2), Аллаховском (3583,3), Усть-Янском (3415,6) и Таттинском (3215,7) районах (см. табл. 2). Наиболее низкие показатели общей заболеваемости населения регистрируются в Верхоянском (980,8), Верхнеколымском (1392,3), Верхневилуйском (1685,9), Нюрбинском (1958,7) и Томпонском (1966,4) районах.

Показатель первичной заболеваемости детей повысился на 0,7 %, составив 2343,4 на 1000 детского населения (2017 г. – 2327,7). В динамике отмечается повышение показателя по следующим классам заболеваний (см. табл. 2):

- психические расстройства (в 2,1 раза – с 1,5 до 3,1);

- врожденные аномалии (на 64,7 % – с 6,8 до 11,2);

- болезни системы кровообращения (на 61,5 % – с 2,6 до 4,2);

- болезни эндокринной системы (на 37,5 % – с 4,8 до 6,6);

- болезни крови, кроветворных органов (на 32,2 % – с 5,9 до 7,8);

- болезни уха и сосцевидного отростка (на 13,5 % – с 40,7 до 46,2);

- болезни нервной системы (на 3,9 % – с 33,6 до 34,9);

- болезни органов дыхания (на 2,9 % – с 1723,1 до 1773,5);

- инфекционные и паразитарные болезни (на 1,5 % – с 60,9 до 61,8).

Вместе с тем снизилась распространенность среди детского населения следующих классов болезней:

- травмы и отравления (на 3,6 % – с 100 до 96,4);

- болезни мочеполовой системы (на 6,2 % – с 24,2 до 22,7);

- болезни кожи и подкожной клетчатки (на 12,8 % – с 89,7 до 78,2);

- болезни глаза и его придаточного аппарата (на 13,5 % – с 65 до 56,2);
- новообразования (на 13,8 % – с 6,5 до 5,6);
- болезни органов пищеварения (на 17,9 % – с 124,1 до 101,9);
- болезни костно-мышечной системы (на 21,7 % – с 18,4 до 14,4).

К территориям с наиболее высокой заболеваемостью детского населения относятся Среднеколымский (3182,8), Аллаиховский (3109,2), Усть-Янский (2951,1), Оленекский (2881,3) и Таттинский (2858,7) районы. Самые низкие показатели первичной заболеваемости детей регистрируются в Верхоянском (791,9), Анабарском (940,6), Верхнеколымском (1115,1), Верхневиллюйском (1222,5) и Нюрбинском (1596,6) районах.

Общая заболеваемость подростков (15–17 лет) в 2019 г. повысилась на 7,3 % – с 2114,4 до 2268,8 на 1000 подросткового населения. В структуре общей заболеваемости подростков на первом месте болезни органов дыхания (– 44,1 %), на втором – болезни органов пищеварения (9,1 %) и на третьем – болезни глаза и его придаточного аппарата (7,8 %). В динамике повысились показатели по следующим классам болезней:

- новообразования (на 38,2 % – с 8,9 до 12,3);
- болезни крови, кроветворных органов (на 35 % – с 24,6 до 33,2);
- болезни костно-мышечной системы (на 27,7 % – с 66,7 до 85,2);
- болезни уха и сосцевидного отростка (на 22,4 % – с 40,1 до 49,1);
- травмы и отравления (на 12,3 % – с 141,1 до 158,4);
- болезни нервной системы (на 10,9 % – с 143,2 до 158,8);
- болезни мочеполовой системы (на 10,5 % – с 65,9 до 72,8);

- болезни кожи и подкожной клетчатки (на 9,4 % – с 108,2 до 118,4);
- болезни системы кровообращения (на 9,1 % – с 37,2 до 40,6);
- болезни органов пищеварения (на 7,8 % – с 190,8 до 205,7);
- болезни органов дыхания (на 5,9 % – с 945 до 1000,74);
- врожденные аномалии (на 4,5 % – с 17,9 до 18,7);
- психические расстройства и расстройства поведения (на 4,4 % – с 38,9 до 40,6);
- болезни эндокринной системы, расстройства питания (на 4,3 % – с 56 до 58,4).

Вместе с тем отмечается снижение общей заболеваемости подростков по таким классам, как болезни глаза и его придаточного аппарата (на 6,9 % – с 189,6 до 176,6) и инфекционные и паразитарные болезни (на 1,8 % – с 32,8 до 32,2).

Наиболее высокие показатели общей заболеваемости подростков отмечаются в Олекминском (3278,9), Аллаиховском (3107,4), Оленекском (3014,6), Усть-Янском (2907,9) и Таттинском (2901,2) районах. В Верхоянском (1383,2), Жиганском (1387,6), Томпонском (1417,2), Оймяконском (1571,9) и Сунтарском (1594,1) районах данный показатель наиболее низкий.

Повышение первичной заболеваемости подростков в 2019 г. составило 5 % – с 1429,1 до 1501,0 на 1000 подросткового населения. В динамике возросли показатели по следующим классам болезней:

- болезни крови, кроветворных органов (на 73,2 % – с 7,1 до 12,3);
- болезни эндокринной системы, расстройства питания (на 71,0 % – с 9,3 до 15,9);
- болезни системы кровообращения (на 59,3 % – с 9,1 до 14,5);
- новообразования (на 48,6 % – с 3,7 до 5,5);

- болезни мочеполовой системы (на 28,7 % – с 29,3 до 37,7);
- травмы и отравления (на 12,0 % – с 141,1 до 158,1);
- болезни органов дыхания (на 4,9 % – с 861,3 до 903,3);
- болезни уха и сосцевидного отростка (на 2,8 % – с 25,1 до 25,8);
- болезни глаза и его придаточного аппарата (на 0,8 % – с 53,1 до 53,5);
- болезни костно-мышечной системы (на 0,3 % – с 32,2 до 32,3).

Вместе с тем отмечается снижение первичной заболеваемости подростков по некоторым классам:

- болезни кожи и подкожной клетчатки (на 1,7 % – с 72,7 до 71,5);
- болезни нервной системы (на 2,3 % – с 39,9 до 39);
- инфекционные и паразитарные болезни (на 4,1 % – с 29 до 27,8);
- врожденные аномалии (на 6,3 % – с 1,6 до 1,5);
- психические расстройства и расстройства поведения (на 8,8 % – с 8 до 7,3);
- болезни органов пищеварения (на 11,7 % – с 101 до 89,2).

Высокая первичная заболеваемость подростков отмечается в Олекминском (2163,2), Таттинском (2150,2), Нижнеколымском (2046,4), Усть-Майском (2007,1) и Чурапчинском (1874,1) районах. Наиболее низкий уровень первичной заболеваемости населения наблюдается в Жиганском (865,2), Анабарском (922,7), Нюрбинском (985,0), Томпонском (995,8) и Оймяконском (1023,4) районах.

Выводы

1. За период 2017–2019 гг. у детей в возрасте 0–14 лет выявлена тенденция значительного прироста общей заболеваемо-

сти на 4,6 %: с 2719,3 до 2844,3 на 1000 детского населения соответствующего возраста, при этом наибольший ее рост отмечен по следующим классам: психические расстройства и расстройства поведения – на 20,6 % (с 9,7 до 11,7), врожденные аномалии (пороки развития) – на 19,2 % (с 29,2 до 34,8), болезни нервной системы – на 14,3 % (с 107,9 до 123,3) и костно-мышечной системы и соединительной ткани – на 14,1 % (с 38,3 до 43,7).

2. За период 2017–2019 гг. отмечена тенденция небольшого прироста впервые в жизни зарегистрированной заболеваемости детей 0–14 лет: с 2327,7 до 2343,4 на 1000 детей соответствующего возраста (на 0,7 %). Высокие значения роста отмечены в отношении следующих классов болезней: психические расстройства и расстройства поведения – на 20,6 % (с 1,5 до 3,1), врожденные аномалии (пороки развития) – на 64,7 % (с 6,8 до 11,2), болезни системы кровообращения – на 61,5 % (с 2,6 до 4,2), болезни эндокринной системы – на 37,5 % (с 4,8 до 6,6) и болезни уха и сосцевидного отростка – на 13,5 % (40,7 до 46,2). Рост числа случаев заболеваний, выявленных впервые в жизни, на фоне роста общей заболеваемости в целом свидетельствует об увеличении среди детей как хронической, так и острой патологии.

3. Структура общей заболеваемости подростков несколько отличается от таковой у детей 0–14 лет, лидирующее положение здесь занимают болезни органов дыхания, при этом показатель у детей в возрасте 0–14 лет в 1,5 раза выше, чем у подростков. Значительный вклад в общую заболеваемость детского населения привнесли болезни органов пищеварения, болезни глаза и придаточного аппарата, травмы и отравления. Сложившийся уровень и структура заболеваемости среди

подростков связаны с низким уровнем обращаемости в медицинские организации. Таким образом, отмечается рост общей заболеваемости детского населения, свидетельствующий о накоплении хронической патологии среди детского и подросткового населения.

4. В разрезе районов республики наиболее высокая заболеваемость детского населения зарегистрирована в Среднеколымском, Аллаиховском, Усть-Янском, Оленекском, Таттинском районах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Рапопорт И.К. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» как инструмент международного взаимодействия в охране здоровья детей». Российский педиатрический журнал 2011; 4: 12–18.

2. Козлов В.К., Учакина Р.В., Ракицкая Е.В. Эколого-физиологическое обоснование адаптационных процессов у подростков Дальневосточного региона. Хабаровск: Информ.-издат. отдел КГБУЗ «Краевая психиатрическая больница» МЗ ХК 2011; 233.

3. Антонова Е.В. Здоровье российских подростков 15–17 лет: состояние, тенденции и научное обоснование программы его сохранения и укрепления: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2011; 40.

4. Стародубцев В.И., Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Региональные факторы и особенности состояния здоровья детского населения Российской Федерации: концепция федерального атласа. Здравоохранение Российской Федерации 2004; 6: 3–5.

5. Козлов В.К. Вопросы охраны здоровья беременных женщин, детей и подростков коренного и пришлого населения Дальнего Востока: фундаментальные и научно-прикладные аспекты. Актуальные вопросы охраны материнства и детства на современ-

ном этапе: материалы II Съезда педиатров Дальнего Востока. Хабаровск 2012; 3–23.

6. Бурцева Т.Е. Этническая гетерогенность и природно-климатические условия как факторы планирования организации медицинского обслуживания детского населения Республики Саха (Якутия): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб. 2010; 50.

7. Тырылгин М.А. Проблемы охраны здоровья населения Крайнего Севера (на примере региона Якутия). Новосибирск: Наука 2008; 303.

8. Чичахов Д.А. Научное обоснование анестезиолого-реанимационного обеспечения детского населения региона (на примере Республики Саха(Якутия)): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб. 2011; 35.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Kuchma V.R., Rapoport I.K. Strategy "Health and development of adolescents of Russia" as a tool of international cooperation in the protection of children's health». *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal* 2011; 4: 12–18 (in Russian).

2. Kozlov V.K., Ucbakina R.V., Rakitskaya E.V. Ecological and physiological justification of adaptation processes in adolescents of the far Eastern region. Khabarovsk: Inform. - izdat.otdel KGBUZ «Kraevaya psikhiatricheskaya bol'nitsa» MZ KhK 2011; 233 (in Russian).

3. Antonova E.V. Health of Russian teenagers aged 15-17: state, trends and scientific justification of the program for its preservation and strengthening; avtoref. dis. ... d-ra med. Nauk. Moscow 2011; 40 (in Russian).

4. Starodubtsev V.I., Baranov A.A., Albitskiy V.Yu. Regional factors and features of the state of health of the children's population of the Russian Federation: the Concept of the Federal Atlas. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii* 2004; 6: 3–5 (in Russian).

5. *Kozlov V.K.* Issues of health protection of pregnant women, children and adolescents of the indigenous and alien population of the Far East: fundamental and scientific and applied aspects. Aktual'nye voprosy okhrany materinstva i detstva na sovremennom etape: materialy II s'ezda pediatrov Dal'nego Vostoka. Khabarovsk 2012; 3–23 (in Russian).

6. *Burtseva T.E.* Ethnic heterogeneity and natural and climatic conditions as factors of planning the organization of medical services for children in the Republic of Sakha (Yakutia): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Saint-Petersburg 2010; 50 (in Russian).

7. *Tyrylgin M.A.* Problems of health protection of the population of the Far North

(on the example of the Yakutia region). Novosibirsk: Nauka 2008; 303 (in Russian).

8. *Chichakbov D.A.* Scientific justification of anesthesiological and resuscitation support for children in the region (on the example of the Republic of Sakha(Yakutia)): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Saint-Petersburg 2011; 35 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 10.05.2020

УДК 614.2:613.6

DOI: 10.17816/pmj374109-114

НАУКОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «МЕДИЦИНА ТРУДА» НА ПРИМЕРЕ ОТРАСЛЕВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

*Е.Е. Шиган^{1,2}*¹ *Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова, г. Москва,*² *Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия*

SCIENTOMETRIC ANALYSIS OF DISSERTATION PAPERS FOR THE SPECIALTY "OCCUPATIONAL HEALTH" BY EXAMPLE OF INDUSTRY BRANCH STUDIES

*E.E. Shigan^{1,2}*¹ *N.F. Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow,*² *N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation*

Цель. Последние несколько десятилетий все большее значение отводится анализу наукометрических показателей той или иной научной дисциплины, не является исключением и медицина труда.

Материалы и методы. Анализу показателей отраслевого сохранения здоровья и безопасности на рабочем месте отводится особое место.

Результаты. Наибольший процент исследований относится к изучению здоровья работников добывающей, химической и нефтеперерабатывающей промышленности, металлургии и машиностроения. В этот же период значительно снизилась доля диссертационных работ, разрабатывающих тему влияния производственных факторов сельского хозяйства.

Выводы. Недостаточно изучается данная проблема и у работников умственного труда, медицинского персонала, военнослужащих, сотрудников потенциально опасных объектов, трудящихся «мирных» профессий – строителей, транспорта. Представители других изучаемых профессиональных групп, среди которых исследования по разработке профессионального здоровья вокалистов, мигрантов, спортсменов, а также работники, относящиеся к сфере малого и среднего предпринимательства, также встречаются, но в единичных исследованиях, хотя проблемы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации нарушений профессионального здоровья этих категорий работников актуальны во всем мире, особенно в части нарастающих темпов мировой трудовой миграции.

© Шиган Е.Е., 2020

тел. +7 (495) 366 09 77

e-mail: shigan@irioh.ru

[Шиган Е.Е. – кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационной работе и международному сотрудничеству, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета].

© Shigan E.E., 2020

tel. +7 (495) 366 09 77

e-mail: shigan@irioh.ru

[Shigan E.E. – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Organizational Work and International Cooperation, Associate Professor, Department of Polyclinic Therapy].

Ключевые слова. Наукометрический анализ, общественное здоровье и здравоохранение, медицина труда, отраслевые исследования.

Objective. Over the past time, more and more importance has been attached to the analysis of scientometric indicators of a particular scientific discipline, occupational health is no exception.

Materials and methods. A special place is given to the analysis of indicators of occupational health and safety in the workplace.

Results. The largest percentage of research is based on the study of the worker's health in the mining, chemical and oil refining industries, metallurgy and mechanical engineering. During the same period, the share of dissertations dealing with the influence of production factors in agriculture decreased significantly.

Conclusion. This problem is not studied enough among knowledge workers, medical personnel, military personnel, employees of potentially dangerous facilities, workers of "peaceful" professions – builders, transport. Representatives of other studied professional groups, including research on the development of occupational health of vocalists, migrants, athletes, as well as workers related to small and medium-sized enterprises, are also found, but in isolated studies, although the problems of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of occupational health disorders in these categories of workers are relevant, both in this country and abroad, especially in terms of the growing pace of world labor migration.

Keywords. Scientometric analysis, public health and healthcare, occupational health, industry brunch studies.

ВВЕДЕНИЕ

Современная наука является самостоятельным и сложным сплетением знаний человека, которые возможно условно измерить и попытаться проанализировать в развитии любых направлений и спрогнозировать тенденции их роста и дальнейшего развития. Именно такие внутренние процессы развития любой науки можно изучить наукометрическим методом, который на протяжении всего развития человеческой исследовательской мысли использовался недостаточно и только в последние десятилетия проявляет заметное увеличение в своем массиве [1–4].

Наукометрические показатели также позволяют увидеть влияние определенного направления медицинской науки на всю систему здравоохранения, оценить необходимые капиталовложения и материально-техническое оснащение. Также наукометрия позволяет проанализировать поток информации в самых разных количественных показателях, спрогнозировать и даже смоделировать ее дальнейшее формирование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для данного анализа используются результаты информационных потоков научной

продукции: публикации в периодической печати, зарегистрированные патенты и технологии, завершенные оригинальные научные (диссертационные) исследования [5, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Специальность «Медицина труда», утверждена Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (ВАК при Минобрнауки РФ) в 1998 г. с шифром 14.00.50, в 2009 г. ее шифр изменился на 14.02.04 (действует в настоящее время). До 1998 г. диссертации по разработке проблемы сохранения профессионального здоровья и безопасности оформлялись по другим специальностям, наиболее часто относились к профилактическому профилю – «Гигиена и профессиональные заболевания», шифр специальности 14.756 (Б.А. Канцельсон, Б.Т. Величковский, Г.А. Бейлихис, У.А. Аманбеков, др.), не много позже «Гигиена», шифр 14.00.07 (Н.Ф. Измеров, Н.Х. Амиров, В.А. Капцов, др.), клинике профессиональных болезней – «Внутренние болезни», «Кардиология», «Нервные болезни», «Глазные болезни» (З.А. Алиева), «Кожные и венерические болезни» и многие другие.

За 22-летний период, с 1998 г. по настоящее время, было защищено 308 диссертационных работ на соискание ученой степени: кандидата наук – 221 работа, доктора наук – 87.

Серьезный пласт среди диссертационных исследований занимают работы по изучению влияния производственной среды на здоровье

работающего населения по отраслевому признаку (работников различных отраслей промышленного комплекса), их доля составляет 8,63 % в профилактическом направлении разработки медицины труда (рис. 1).

По представленному графическому изображению видно, что наибольший объем работ



Рис. 1. Распределение (%) диссертационных исследований по отдельным отраслям экономической деятельности

посвящен изучению аспектов сохранения здоровья и безопасности работников добывающей промышленности – четверть от всех работ – 25,5 %. Второе место в общем количестве диссертаций занимают работы по изучению проблемы профилактики и оказания профпатологической помощи в химической и нефтеперерабатывающей промышленности – 15,4 %. Далее места разделили диссертации по разработке проблем профессионального здоровья работников в машиностроении и металлургической промышленности – 11,5 и 10,6% соответственно.

Это связано с тем, что данные отрасли промышленности являются самыми насыщен-

ными по наличию вредных и опасных условий труда, что служит основанием необходимости изучения новых аспектов профилактики, разработки инновационных методов диагностики, лечения и реабилитационных программ. Для работников этих производств характерно не только сочетанное и комплексное воздействие физических, химических факторов производственной среды и тяжести трудового процесса, но и высокая напряженность труда, приводящая к развитию профессионального стресса и переутомления.

Значимое количество исследовательских работ посвящено аспектам изучения и сохранения здоровья работников транспорта (води-

тели, машинисты поездов железнодорожного транспорта, пилоты гражданской авиации) – 6,7 %: преобладают диссертации по изучению влияния на здоровье производственных психофизиологических факторов.

Изучению аспектов сохранения здоровья и безопасности на рабочем месте работникам умственного труда, служащим, учителям и студентам посвящено 5,8 %, работникам электроэнергетической сферы и электросварщикам – 4,8 %. Изучению вопросов здоровья на рабочем месте медицинских работников посвящено 3,8 % диссертаций. Тенденция их увеличения заметна в последнее время не только в России, но и во всем мире.

Всемирная организация здравоохранения и Международная комиссия по медицине труда в 2020 г. особое значение придают изучению аспектов сохранения профессионального здоровья и безопасности всего медицинского персонала при работе с фактором биологической природы – новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Появилось много публикаций, материалов, методических руководств, поэтому ожидается, что эта проблема в самое ближайшее время будет разрабатываться в виде научных исследований не только врачами-инфекционистами, клиницистами различных направлений, но и специалистами медицины труда, так как изучение аспектов безопасности и здоровья медицинских работников становится одним из приоритетных в мире и в России.

Вопросам сохранения здоровья сельского населения (работники птицефабрик, животноводства, теплиц и пр.) посвящено около 3,8 % от общего количества диссертационных исследований. Процент этих работ был больше во второй половине прошлого века, когда доля работников сельскохозяйственного комплекса была значительно выше в большинстве стран мира, в том числе и в Советском Союзе. В настоящее время тематика работ в основном связана с новейшими техноло-

гиями сельского хозяйства и исследованием ранее неизученного их влияния на здоровье работника.

Исследованиям в проблеме сохранения профессионального здоровья военных, моряков, сотрудников органов внутренних дел и МЧС посвящены 3,4 % диссертаций, работникам ядерной промышленности и потенциально опасных объектов, а также подвергшимся радиации – 2,4 %, строителям и работающим в стекольном производстве – по 1,5 % в каждой группе.

Вопросы информационных технологий в медицине труда разработаны всего в 4 работах (2,9 %), что является, безусловно, недостаточным в настоящее время.

Исследования, посвященные профессиональному здоровью вокалистов, мигрантов, спортсменов, а также работников, относящихся к сфере малого и среднего предпринимательства, также встречаются, но в единичных экземплярах, хотя проблемы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации нарушений профессионального здоровья этих категорий работников актуальны как у нас в стране, так и за рубежом, особенно с учетом нарастающих темпов мировой трудовой миграции.

Интересен анализ распределения диссертаций по региональному признаку (локализации) отраслевых исследований – формирования профессиональной патологии в той или иной местности (рис. 2).

Из диссертационных работ, разносторонне разрабатывающих проблему сохранения профессионального здоровья и безопасности определенных регионов Российской Федерации, наибольшее количество посвящено аспектам профилактики и течения профессиональных и производственно обусловленных заболеваний работников Крайнего Севера – 24,5 %, трудоспособного населения Республики Башкортостан – 18,4 %, тружеников областей Восточной Сибири –

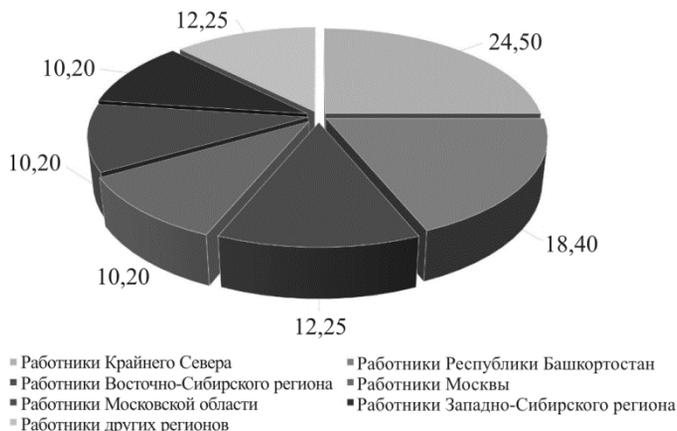


Рис. 2. Распределение (%) диссертационных исследований по локализации объекта изучения, региональному признаку

12,25 %, регионов Москвы, Московской области, а также Западной Сибири – по 10,2 %.

Особенностям возникновения и развития профессиональных заболеваний у мужского населения посвящены 96 единиц исследования, или 31,2 %. Это прежде всего связано с тем, что мужчины гораздо больше задействованы в работе с вредными и опасными условиями труда. Также мужской рабочий труд больше используется в добывающей и металлургической промышленности, нефтепереработке и машиностроении – основных зонах научных отраслевых исследований в медицине труда. Разработкой научно-практических закономерностей женского труда и проблемам именно женского репродуктивного здоровья посвящено всего 28 диссертационных работ, что составляет 9,1 % от общего числа (рис. 3).

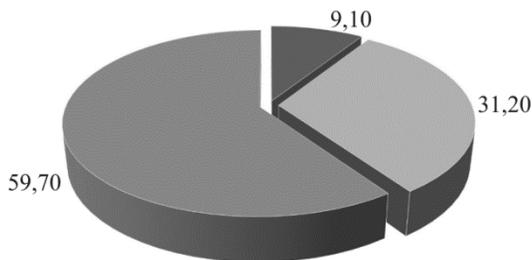
Наукометрический анализ диссертационных работ по медицине труда позволил выявить общий объем и тематическое содержание исследований как в профилактическом направлении изучения проблемы сохранения здоровья работающего населения – аспектах гигиены труда, так и в клинике развития профессиональных болезней – вопросах профпатологии. В том числе определены основные

векторы и тенденции исследований, а также установлены пробелы во всесторонней разработке имеющихся проблем в этой науке.

Очевидна необходимость изучения проблем сохранения здоровья на рабочем месте медицинских работников, особенно в настоящее время, по причине возможного возникновения серьезного биологического фактора производственной среды. Решению этих вопросов не уделено достаточного научно-исследовательского внимания. Тем не менее хотелось бы отметить и другие перспективные направления научных диссертационных исследований по медицине труда. Это профессиональное здоровье и работоспособность мигрантов, лиц, занятых на малых предприятиях и смозанятых, профессиональное здоровье работников новых форм труда (в том числе и на удаленном рабочем месте) и т.д.

Выводы

Таким образом, в отличие от большинства направлений профилактической медицины, медицина труда – это трансформирующаяся по своим приоритетам научная дисциплина, тесно связанная с основными тенденциями развития экономики.



■ Изучение аспектов сохранения женского и репродуктивного здоровья
 ■ Исследования по проблеме сохранения здоровья мужчин трудоспособного возраста
 ■ Работы, не затрагивающие гендерные особенности развития заболеваний

Рис. 3. Распределение (%) диссертационных исследований по гендерному признаку

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Швецова Ю.О. Наукометрический анализ исследований в области теории и методики профессионального обучения устных переводчиков. Известия ВГПУ 2010; 51 (7): 67–70.

2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Булгакова В.А., Антонова Е.В., Смирнов И.Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. Российский педиатрический журнал 2013; 5: 4–14.

3. Добров Г.М. Наука о науке. Начало науковедения. Киев: Наукова думка 1989; 302.

4. Garfield E. Citation indexes for science. A new dimension in documentation through association of ideas. Science 1955; 12: 85–103.

5. Оганов Р.Г., Трущелев С.А. Наукометрические подходы к анализу результатов научно-исследовательской деятельности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11 (2): 90–95.

6. Маркусова В.А. Кто и как измеряет науку. Вестник высшей школы 2002; 12: 42–46.

of professional training of interpreters. *Izvestia VSPU* 2010; 51 (7): 67–70 (in Russian).

2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Ilyin A.G., Bulgakova V.A., Antonova E.V., Smirnov I.E. Scientific research in pediatrics: directions, achievements, prospects. *Russki Pediatricheski Journal* 2013; 5: 4–14 (in Russian).

3. Dobrov G.M. Science about science. The beginning of the study of science. Kiev, Naukova Dumka 1989; 302 (in Russian).

4. Garfield E. Citation indexes for science. A new dimension in documentation through association of ideas. *Science* 1955; 12: 85–103.

5. Oganov R.G., Truschelev S.A. Scientometric approaches to the analysis of the results of research activities. *Serdechno-sosudistaya terapiya i profilaktika* 2012; 11(2): 90–95 (in Russian).

6. Markusova V.A. Who and how measures science. *Vestnik vysshei shkoly* 2002; 12: 42–46 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 09.06.2020

REFERENCES

1. Shvetsova Yu.O. Scientometric analysis of research in the field of theory and methods

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.212+615.276

DOI: 10.17816/pmj374115-119

ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГИДРАЗИНОПРОИЗВОДНЫХ 2,4-ДИОКСОБУТАНОВЫХ КИСЛОТ

Н.А. Пулина, А.С. Кузнецов, С.В. Чащина*

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия

STUDYING OF ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF 2,4-DIOXOBUTANOIC ACID HYDRAZINE DERIVATIVES

N.A. Pulina, A.S. Kuznetsov, S.V. Chaschina*

Perm State Pharmaceutical Academy, Russian Federation

Цель. Изучить анальгетическую и противовоспалительную активность водорастворимых гидразинопроводных 2,4-диоксобутановых кислот, а также установить связь строения веществ с их биологическим действием.

Материалы и методы. С применением методов лабораторного синтеза получены 2-гидразинопроводные 2,4-диоксобутановых кислоты. Изучена биологическая активность соединений с использованием теста горячей пластины на мышах и острой воспалительной реакции у крыс, вызванной введением каррагенина.

Результаты. Четыре соединения по анальгетической активности сопоставимы с нимесулидом. Найдено вещество, достоверно превосходящее по выраженности противовоспалительного эффекта нимесулид на один и 3 ч эксперимента. Выявлены два соединения, сочетающие высокую анальгетическую и противовоспалительную активность. Обнаружено влияние определенных радикалов в структуре веществ на изучаемые эффекты.

© Пулина Н.А., Кузнецов А.С., Чащина С.В., 2020

тел. +7 963 873 43 71

e-mail: alexanderiv.88@mail.ru

[Пулина Н.А. – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии; Кузнецов А.С. (*контактное лицо) – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры общей и органической химии; Чащина С.В. – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии].

© Pulina N.A., Kuznetsov A.S., Chaschina S.V., 2020

tel. +7 963 873 43 71

e-mail: alexanderiv.88@mail.ru

[Pulina N.A. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology; Kuznetsov A.S. (*contact person) – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of General and Organic Chemistry; Chaschina S.V. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Physiology].

Выводы. Полученные закономерности связи строения оригинальных веществ с их биологическим действием могут быть использованы в дальнейшем синтезе и поиске новых отечественных фармацевтических субстанций с изучаемыми эффектами.

Ключевые слова. 2,4-диоксобутановые кислоты, анальгетическая активность, противовоспалительная активность.

Objective. To study the analgesic and anti-inflammatory activity of water-soluble hydrazine derivatives of 2,4-dioxobutanoic acids, as well as to determine the relationship between the structure of substances and their biological effects.

Materials and methods. The laboratory synthesis methods were applied to obtain 2-hydrazine derivatives of 2,4-dioxobutanoic acids. The compounds were tested for biological activity using a hot plate test in mice and an acute inflammatory reaction caused by carrageenan-induced paw edema in rats.

Results. The analgesic activity of four compounds is comparable to that of nimesulide. One of the substances obtained is found to exhibit higher anti-inflammatory activity than nimesulide during the 1st and 3rd hours of the experiment. Two compounds with a combination of high analgesic and anti-inflammatory activity were identified. The effect of certain radicals in the structure of the substances on the activities studied was discovered.

Conclusions. The revealed relationship between the structure of original compounds and their biological activities can be used in the further synthesis and search for new domestic pharmaceutical substances with investigated effects.

Keywords. 2,4-dioxobutanoic acids; analgesic activity; anti-inflammatory activity.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск оригинальных эффективных лекарственных средств с комплексным биологическим действием и минимальными побочными реакциями на основе новых органических соединений является актуальной проблемой. Ранее нами опробован оптимальный метод синтеза новых биологически активных соединений, имеющих гидразоно-функцию при совмещении реакций Штаудингера и диаза-Виттига, где в качестве химической матрицы использовались 4-(гет)арил-2,4-диоксобутановые кислоты [1]. Как известно, N-замещенные гидразиды 4-оксобут-2-еновых кислот, имеющие различные фармакофоры, в том числе адамантил, проявляют высокое биологическое действие при низкой острой токсичности [2, 3]. Для повышения биологической доступности и расширения спектра фармакологических испытаний нами впервые предложен способ получения водорастворимых 4-(гет)арил-2-{2-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразинил}-4-оксобут-2-еноатов натрия, обладающих высокой гемостатической и про-

тивомикробной активностью [4, 5]. Однако анальгетическая и противовоспалительная активность данных соединений ранее не изучалась. В продолжение исследований представляет интерес изучить у них эти виды биологического действия, выявить вещества-лидеры для дальнейшего исследования, а также определить возможные зависимости фармакологических эффектов от структуры соединений.

Цель исследования – изучить анальгетическую и противовоспалительную активность водорастворимых гидразинопроводных 2,4-диоксобутановых кислот, а также установить связь строения веществ с их биологическим действием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования являлись синтезированные нами водорастворимые 4-(гет)арил-2-{2-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразинил}-4-оксобут-2-еноаты натрия (шесть соединений). Температуру плавления (разложения) определяли на приборе ПТП-2 (Россия) по методу 1 Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания [6]. ИК-спектры записаны на при-

боре ФСМ-1201 (Россия) в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian Mercury Plus (300 МГц), внутренний стандарт – ГМДС, растворитель ДМСО- d_6 .

Анальгетическую активность определяли на белых нелинейных мышцах обоего пола массой 18–28 г по тесту горячей пластины [7]. Животных помещали на разогретую до 54 °С металлическую поверхность, окруженную цилиндром. Регистрировали время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию (облизывание задних лап, прыжки, отдергивание задней лапы). Критерием аналгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества по сравнению с контрольными данными. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в 1 % растворе крахмала за 30 мин до проведения теста. Животным контрольной группы внутрибрюшинно вводили 1 % раствор крахмала в эквивалентном количестве. В качестве препарата сравнения использовали нимесулид в дозе 50 мг/кг, вводимый аналогично. В контрольные и опытные группы было включено по 6 мышей.

Противовоспалительную активность (ПВА) полученных соединений изучали на модели острой воспалительной реакции, вызванной субплантарным введением 0,1 мл 1 % водного раствора каррагенина в заднюю лапу белых нелинейных крыс [7]. В каждую экспериментальную группу было включено по 6 животных массой 150–340 г. Исследуемые вещества в дозе 50 мг/кг вводили внутривентрально через атравматичный металлический зонд в виде взвеси в 1 % крахмальном растворе за час до введения флогогенного агента. Животным контрольной группы внутривентрально вводили эквивалентное количество 1 % раствора крахма-

ла. Изменение объема стопы регистрировали онкометрически через 1, 3 и 5 ч после индукции воспаления. Выраженность воспалительной реакции в динамике оценивали по увеличению объема в процентах по отношению к исходной величине. Препаратом сравнения служил нимесулид в дозе 50 мг/кг, вводимый аналогично.

Содержание животных и порядок проведения экспериментов соответствовали правилам надлежащей лабораторной практики (GLP) и требованиям этических стандартов [8].

Статистическую обработку данных проводили с использованием t -критерия Стьюдента. За пороговый уровень значимости принимали величину $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез изучаемых 4-(гет)арил-2-{2-[2-(адамantan-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразинил}-4-оксобут-2-еноатов натрия (1 а-f), включая исходные производные, осуществляли по методикам, описанным в работах [1, 5]. Используемые способы просты по выполнению, легко воспроизводимы, соединения получены с высоким выходом. Их структура и индивидуальность доказаны физико-химическими и инструментальными методами анализа [6].

Соединения 1а-f были подвергнуты фармакологическому скринингу на наличие аналгетической и противовоспалительной активности (таблица). Установлено, что все вещества проявляют аналгетическую активность, достоверно увеличивая время оборонительного рефлекса по сравнению с контролем. Четыре соединения (1а-d) по проявляемому эффекту сопоставимы с препаратом сравнения. Отмечено, что введение в 4-е положение арильного радикала метильной группы (соединение 1с), а также замена арильного фрагмента на тиенильный (соединение 1d) способствуют усилению аналгетической активности.

В ходе определения противовоспалительной активности выявлено, что все соединения проявляют изучаемое действие с различной степенью выраженности. Наименее активно на пике воспаления соединение *1b*. Обнаружено, что наиболее активно производное *1a*, достоверно превосходящее нимесулид на один и 3 ч эксперимента. К 5 ч эксперимента максимальное торможение отека достигается в случае введения веществ *1c* и *1e*, достоверно превосходящее соответствующее значение препарата сравнения. Отмечена тенденция усиления торможения отека при переходе от 3 к 5 ч эксперимента у соединений *1b–e*. Обнаружено, что

наличие электронодонорных заместителей в 4-м положении арильного фрагмента или замена на тиенильный тетероцикл приводят к усилению эффекта (*1c*, *1d*). Установлено, что наличие в 4-м положении 2,4-диоксобутановой кислоты фенильного радикала у производного *1a* способствует максимальному проявлению противовоспалительного действия.

По результатам биологических испытаний выявлены два соединения (*1c*, *1d*), обладающие сочетанием высокой анальгетической и выраженной противовоспалительной активности, что свидетельствует о перспективности их дальнейшего изучения.

Анальгетическая и противовоспалительная активность соединений *1a–f*

Соединение	Латентный период оборонительного рефлекса, с	Торможение каррагенинового отека, %		
		1 ч	3 ч	5 ч
<i>1a</i>	19,67 ± 1,52*	51,63 ± 3,21**	45,27 ± 3,56**	40,68 ± 2,14
<i>1b</i>	17,67 ± 1,48*	19,75 ± 2,82**	20,65 ± 3,16**	29,11 ± 4,82
<i>1c</i>	22,00 ± 1,55*	23,17 ± 3,93**	33,23 ± 3,09	48,84 ± 4,13**
<i>1d</i>	22,00 ± 1,29*	37,92 ± 2,90	31,20 ± 1,09**	35,38 ± 4,27
<i>1e</i>	15,33 ± 0,80*	23,40 ± 2,16**	30,53 ± 2,44**	46,09 ± 3,19**
<i>1f</i>	16,33 ± 1,11*	21,14 ± 5,16**	35,66 ± 3,14	23,19 ± 4,15**
Нимесулид	20,00 ± 2,16*	32,63 ± 3,28	39,23 ± 2,85	36,25 ± 3,92
Контроль	12,71 ± 0,92	–	–	–

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю; ** – $p < 0,05$ по отношению к препарату сравнения.

Выводы

Таким образом, исследование анальгетической и противовоспалительной активности водорастворимых гидразинопроизводных 2,4-диоксобутановых кислот позволило выявить высокоактивные соединения с изучаемыми эффектами на уровне или превосходящими действие нимесулида. Выявлено, что увеличению активности способствует наличие в структуре электронодонорных заместителей в арильном радикале или его замена на тиенильный фрагмент. Полученные закономерности строения оригинальных веществ с их биологическим действием могут быть исполь-

зованы в дальнейшем синтезе и поиске новых отечественных фармацевтических субстанций с изучаемыми эффектами.

Библиографический список

1. Пулина Н.А., Кузнецов А.С., Рубцов А.Е. Химия иминофуранов IX. Синтез и циклизация (2Z)-2-((2Z)-2-[2-(3-R-адамantan-1-ил)-2-оксо-этилиденгидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот. Журнал органической химии 2015; 51 (7): 986–990.
2. Кожухарь В.Ю., Кузнецов А.С., Пулина Н.А., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е. Исследование анальгетической активности новых соединений, содержащих фрагменты морфолина, пиперазина

и адамантана. Современные проблемы науки и образования 2015; 3, available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17523>.

3. Кузнецов А.С., Собин Ф.В., Кожухарь В.Ю., Пулина Н.А. Оценка перспективности поиска биологически активных соединений в ряду производных 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот. Глобальный научный потенциал 2013; 4: 8–11.

4. Кузнецов А.С., Дубровина С.С., Пулина Н.А. Противомикробная активность новых производных 4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот. Фармация 2018; 4: 40–43.

5. Пулина Н.А., Кожухарь В.Ю., Кузнецов А.С., Рубцов А.Е., Старкова А.В. Синтез и поиск соединений с гемостатической активностью в ряду производных 4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот. Известия Академии наук. Серия химическая 2017; 8: 1497–502.

6. Государственная фармакопея Российской Федерации Министерства здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. М. 2018; 1: 1814.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К 2013; 944.

8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 199н. Зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 15 августа 2016 г. Регистрационный № 43232. М. 2016.

REFERENCES

1. Pulina N.A., Kuznetsov A.S., Rubtsov A.E. Chemistry of iminofurans: ix. Synthesis and cyclization of (2z)-2-((2z)-2-[2-(3-R-adamantan-1-yl)-2-oxoethylidene]hydrazinyl)-4-(het)aryl-4-oxobut-2-enoic acids. Russian. *Journal of Organic Chemistry* 2015; 51 (7): 967–971 (in Russian).

2. Kozbukbar V.Yu., Kuznetsov A.S., Pulina N.A., Makbmudov R.R., Rubtsov A.E. Study of the analgesic activity of new compounds containing fragments of morpholine, piperazine and adamantane. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; 3, available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17523> (in Russian).

3. Kuznetsov A.S., Sobin F.V., Kozbukbar V.Yu., Pulina N.A. Evaluation of research prospects of biologically active substances in the series of 4-R-2-hydroxy-4-oxo-2-butenoic acid derivatives. *Global scientific potential* 2013; 4: 8–11 (in Russian).

4. Kuznetsov A.S., Dubrovina S.S., Pulina N.A. Antimicrobial activity of new 4-(het)aryl-4-oxobut-2-enoic acids derivatives. *Pharmacy* 2018; 4: 40–43 (in Russian).

5. Pulina N.A., Kozbukbar V.Yu., Kuznetsov A.S., Starkova A.V., Rubtsov A.E. Synthesis and search for compounds with hemostatic activity in the series of 4-(het)aryl-4-oxobut-2-enoic acid derivatives. *Russian Chemical Bulletin* 2017; 8: 1497–1502 (in Russian).

6. State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the Ministry of Health of the Russian Federation. 14th ed. M. 2018; 1: 1814 (in Russian).

7. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part One. Pod red. A.N. Mironova. Moscow: Grif i K 2013; 944 (in Russian).

8. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 1, 2016 no. 199n. Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on August 15, 2016 Registration no. 43232 Moscow 2016 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 27.05.2020

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2020. Т. XXXVII. № 4

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

Выход в свет 31.08.2020. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 12,6. Тираж 499 экз. Заказ № 79/2020.
Свободная цена.

Отпечатано в типографии издательства
Пермского национального исследовательского
политехнического университета.
Адрес: 614990, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29, к. 113.
Тел. (342) 219-80-33.