

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136–1449

ТОМ 37

6'2020

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. Балыкова, 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. Заривчакский, 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. Малютин, 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

6'2020

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 (Rospotrebnadzor) (Registration certificate of mass medium (PI № FS 77 – 70264, 13.07.2017)

The journal is included into database: EBSCO, ПИИЛ, 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. Chereshnev, 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. Koziova, 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. Fathutdinova, 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)

Памяти Ирины Петровны Корюкиной



Ирина Петровна Корюкина, родилась 21 февраля 1953 г. в г. Перми в семье врачей. В 1970 г. окончила с золотой медалью школу № 22 с углубленным изучением французского языка, в этом же году поступила на лечебный факультет Пермского государственного медицинского института (ПГМИ), в 1976 г. окончила его с отличием. С 1976 по 1978 г. обучалась в ординатуре, а с 1978 по 1981 г. – в аспирантуре на кафедре факультетской педиатрии ПГМИ. С 1981 г. – ассистент, а с 1985 по 1992 г. – доцент кафедры, с 1992 г. – заведующая кафедрой педиатрии факультета усовершенствования врачей. С 2002 по 2005 г. – проректор по научной работе Пермской государственной медицинской академии, с 2005 г. – ректор.

Ирина Петровна много лет осуществляла консультативную работу в медицинских организациях Пермского края и г. Перми; возглавляла ассоциацию детских врачей Пермского края, Пермское отделение Союза педиатров России. Она была автором программ «Семья и дети Прикамья», «Медицина – селу». С 1994 г. на курорте «Усть-Качка» впервые под руково-

дством И.П. Корюкиной началось оздоровление и реабилитация не только взрослых, но и детей с 4-летнего возраста, были разработаны и научно обоснованные программы оздоровления «Мать и дитя». При ее активном участии создана система междисциплинарного сотрудничества по обеспечению повышения квалификации медицинских кадров и аудита системы оказания медицинской помощи, позволившая существенно снизить уровень младенческой смертности в регионе.

Ирина Петровна возглавляла Пермскую научную педиатрическую школу, вела активную научную работу: она подготовила 59 кандидатов медицинских наук, 19 докторов медицинских наук, опубликовала более 900 научных и учебно-методических работ, в том числе 31 монографию, 89 патентов и авторских свидетельств на изобретения и полезные модели.

Благодаря поддержке И.П. Корюкиной, сегодня в ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера успешно работают девять научных школ, объединяющих более 80 % преподавателей; ведется комплексирование с УроРАН, научными исследовательскими университетами г. Перми, 20 российскими и восемью зарубежными вузами. Выполняются работы по грантам РФФИ, РГНФ и РНФ, конкурсу международных исследовательских групп (Грант Правительства Пермского края), государственному контракту совместно с институтом технической химии УроРАН. Ирина Петровна являлась главным редактором Пермского медицинского журнала – рецензируемого научно-практического издания, входящего в перечень ведущих научных журналов России для публикации основных научных результатов диссертаций.

Ирина Петровна – депутат трех созывов краевого Законодательного собрания, где ее работа была отмечена благодарственными

письмами председателя Законодательного собрания Пермского края (2011, 2018).

Ирина Петровна награждена многими наградами: почетным званием «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» Министерства здравоохранения РФ, почетной грамотой Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, почетной грамотой Пермской области, памятным знаком «Герб Пермского края» I степени, благодарственным письмом губернатора Пермского края, почетной грамотой Правительства Пермского края, почетным знаком г. Перми «За заслуги перед городом Пермь», Благодарственным письмом председателя Пермской городской Думы, почетной грамотой г. Перми. Она лауреат конкурса «Врач года – 2017» и многих других; лауреат Премии Пермской области имени П.А. Ясницкого за цикл работ по аллергологии (1999) и лауреат Премии Пермского края в области науки I степени «За лучшую работу в области фармацевтических и медицинских наук» (2008), лауреат Строгановской премии Пермского землячества в номинации «За выдающиеся успехи в науке и технике» (2016), награждена медалью «Участнику чрезвычайных гуманитарных операций» МЧС России (2004), медалью «200 лет МВД России» МВД РФ (2002); медалью «200 лет внутренним войскам МВД России» МВД РФ (2011), Патриаршим знаком «700-летие преподобного Сергия Радонежского» за заслуги в деле укрепления духовности (2014).

За годы ректорства Ирины Петровны медицинский университет укрепил свои позиции как крупного общепризнанного центра медицинского образования и научно-исследовательской работы – ведущего медицинского вуза России, вуза со 100-летней историей. Важным имиджевым итогом для Пермского края стало достигнутое под руководством Ирины Петровны Корюкиной признание результатов деятельности медицинского университета,

коллектив которого был дважды отмечен благодарностью Президента России (2007, 2017)

В ПГМУ в настоящее время более 5500 обучающихся, в том числе свыше 1500 иностранных из 29 стран мира, 500 ординаторов, 60 аспирантов, повышают квалификацию и проходят профессиональную переподготовку свыше 3000 врачей и 8000 специалистов младшего и среднего медицинского звена. 80 % профессорско-преподавательского состава имеют научные звания и степень.

Благодаря огромной энергии Ирины Петровны к 100-летию юбилею академика Е.А. Вагнера, имя которого носит Медицинский университет, в Свердловском районе г. Перми открыт сквер имени Е.А. Вагнера, в сквере установлен его бюст, в День города – 12 июля 2018 г. – на Аллее доблести и славы заложена звезда Е.А. Вагнеру.

Под руководством И.П. Корюкиной в университете значительно улучшилась материально-техническая база: проведен ремонт основных учебных корпусов, приведены в нормативное состояние общежития, осуществлена реконструкция стоматологической клиники вуза, создан и оснащен мультипрофильный аккредитационно-симуляционный центр. По ее инициативе при медицинском университете создан мемориал «Воинской медицинской славы». В настоящее время реализуется федеральный пилотный проект по государственно-частному партнерству с привлечением инвесторов для улучшения и развития имущественного комплекса вуза.

Профессорско-преподавательский состав, сотрудники и обучающиеся университета глубоко скорбят по поводу безвременной кончины Ирины Петровны Корюкиной – выдающегося врача, организатора здравоохранения, педагога и ученого. Светлую память о ней мы сохраним навсегда.

*Коллеги, ученики, друзья и близкие,
медицинская общественность*

Памяти профессора Якова Сауловича Циммермана



3 ноября 2020 г. на 99-м году жизни скончался выдающийся российский ученый-гастроэнтеролог, заслуженный деятель науки РФ, основатель Пермской школы гастроэнтерологии, почетный профессор Российской гастроэнтерологической ассоциации и Пермского медицинского университета Яков Саулович Циммерман.

Яков Саулович Циммерман родился 1 августа 1922 г. на Украине, детство и юность провел в Киеве. В 1940 г. с отличием окончил среднюю школу и поступил в Московский институт инженеров связи (МИИС). В первые месяцы Великой Отечественной войны, 16 октября 1941 г., вступил добровольцем в коммунистический батальон московских рабочих по защите Москвы и в составе 3-й Московской коммунистической стрелковой дивизии (3-я МКСД) участвовал в битве за Москву, а затем воевал на Северо-Западном фронте. В 1942 г. после ранения окончил краткосрочные курсы военных фельдшеров. С лета 1942 г. служил фельдшером приемно-сортировочного отделения отдельной меди-

ко-санитарной роты, а затем – старшим фельдшером отдельного стрелкового батальона 14-й отдельной стрелковой курсантской бригады, получил звание младшего лейтенанта. В январе 1943 г. на Волховском фронте участвовал в прорыве блокады Ленинграда. Окончание войны встретил в г. Кандава (Латвия). За участие в боях Великой Отечественной войны Я.С. Циммерман награжден 15 орденами и медалями, в том числе орденом Отечественной войны 1 степени, медалями «За отвагу», «За оборону Москвы», «За Победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», медалью маршала Жукова и многими другими. 16 августа 1945 г. по заключению армейской военно-врачебной комиссии был демобилизован из армии по болезни и в том же году поступил на лечебный факультет Ижевского медицинского института, который окончил с отличием в 1950 г.

После окончания Ижевского медицинского института работал участковым терапевтом, врачом городской станции скорой медицинской помощи в Ижевске. В 1953 г. по конкурсу избран ассистентом кафедры пропедевтики внутренних болезней (1953–1955), а затем – госпитальной терапии (1955–1959) Ижевского мединститута, которыми руководил заслуженный деятель науки, профессор А.Я. Губергриц (клинический учитель Я.С. Циммермана). В 1956 г. – успешно защитил кандидатскую диссертацию по проблеме заболеваний желудка, желчных путей и поджелудочной железы. В мае 1959 г. – избран по конкурсу доцентом кафедры пропедевтики внутренних болезней Пермского медицинского института. В 1968 г. защитил докторскую диссертацию по проблеме язвенной болезни и с мая 1969 г. по август 1997 г. (более 28 лет) возглавлял кафедру факультетской терапии и клинической фармакологии Пермского медицинского института (ныне Пермский государственный ме-

дицинский университет имени академика Е.А. Вагнера), а затем – работал профессором той же кафедры. По поручению ректора ПГМА академика Е.А. Вагнера им был создан в 1985 г. при кафедре курс клинической фармакологии, обучены преподаватели, разработаны методические материалы.

Основное направление научной деятельности профессора Я.С. Циммермана – клиническая гастроэнтерология. Коллектив кафедры факультетской терапии под его руководством многие годы разрабатывал проблемы, связанные с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Им предложена и обоснована концепция патогенеза язвенной болезни, рассматривающая ее как системное гастроэнтерологическое заболевание, в развитии которого ведущая роль принадлежит расстройству механизмов адаптивной регуляции и саморегуляции на различных уровнях, начиная с автономной гастродуоденальной системы и заканчивая корково-подкорковыми механизмами.

Профессор Я.С. Циммерман исследовал влияние *Helicobacter pylori* на организм человека. Им было предложено мнение, что помимо *Helicobacter pylori* более 100 бактерий – представителей мукозной микробиоты желудка, обладающих адгезивностью, а в значительной части случаев – инвазивностью (в отличие от *Helicobacter pylori*) и патогенными свойствами, в том числе уреазной активностью, – способны стать причиной воспалительно-эрозивно-язвенных поражений желудка. В течение 20 с лишним лет Я.С. Циммерман выступал с критикой концепции о возможности существования функциональных гастроинтестинальных расстройств без предшествующих им структурных изменений, в последующем было установлено, что в основе функционального синдрома раздраженной кишки лежит воспалительный процесс в толстой кишке (хронический колит), а функциональный синдром гастродуоденальной диспепсии ассоциируется с хроническим гастритом. Профес-

сор Я.С. Циммерман с учениками всесторонне разработали учение о хроническом бескаменном холецистите. На кафедре были разработаны оригинальные методы функциональной диагностики заболеваний желудка, беззондовые методы изучения функций желудка и поджелудочной железы. Некоторые из этих методик нашли применение в космической медицине. Я.С. Циммерман изучал проблему хронической дуоденальной непроходимости, прежде всего ее функциональных форм, предложил оригинальную классификацию этого клинического синдрома. Большой цикл научных работ был посвящен состоянию органов пищеварения в разные периоды инфаркта миокарда, методам их диагностики, профилактики и лечения. Серия работ касалась патогенеза эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны при хронических неспецифических заболеваниях легких, их диагностики и лечения.

За время работы в Пермском государственном медицинском университете профессор Яков Саулович создал Пермскую научно-практическую школу специалистов гастроэнтерологов. Он подготовил более 40 докторов и кандидатов медицинских наук, опубликовал около 700 научных журнальных статей, 40 учебно-методических пособий для врачей и студентов, 21 монографию.

Пермское общество гастроэнтерологов, возглавляемое до последних дней Яковом Сауловичем, является региональным отделением Российской гастроэнтерологической ассоциации. В течение более чем 50 лет существования общество объединило в своих рядах не только специалистов гастроэнтерологов (взрослой и детской помощи), но и терапевтов, врачей общей практики, последние годы в заседаниях общества принимают активное участие специалисты по эндоскопической диагностике, хирурги, колопроктологи. География лекторского состава также ежегодно увеличивается: своим опытом делятся ученые и специалисты самых разных

клинических центров и регионов нашей страны. Имя профессора Я.С. Циммермана – это визитная карточка нашего края. Многие участники заседаний подчеркивали, что присутствие и выступление с докладом, а также мнение и оценка самого Я.С. Циммермана для них являются высокой честью и налагают большую ответственность.

Профессор Я.С. Циммерман стоял у истоков создания гастроэнтерологической службы г. Перми и Пермской области (ныне – Пермского края). Именно по его инициативе и при его непосредственном участии в 1970 г. был открыт первый в городе гастроскопический кабинет (профессор сам проводил эндоскопические исследования пищевода, желудка и ДПК), также были организованы две научно-исследовательские лаборатории по функциональной оценке деятельности основных органов системы пищеварения, оснащенные по последнему слову техники на тот исторический период. Именно такой подход – функционально-диагностический – позволял профессору и его ученикам более глубоко оценивать состояние пациентов с огромным разнообразием жалоб, симптомов и причин заболеваний системы пищеварения. В 1975 г. под руководством Я.С. Циммермана была организована сеть гастроэнтерологических кабинетов в крупных поликлиниках города и области, специализированные отделения для гастроэнтерологических больных в многопрофильных стационарах, создан Пермский гастроэнтерологический центр, сотрудники которого выполняли не только диагностическую, лечебную и профилактическую работу, но и оказывали колоссальную методическую помощь, формируя единые профессиональные направления в гастроэнтерологии региона, направленные на совершенствование и внедрение самых современных разработок российской и мировой науки через призму корректной и аргументированной критики профессора Я.С. Циммермана.

В 1977 г. при непосредственном участии профессора Я.С. Циммермана было создано первое в г. Перми инфарктное отделение с блоком интенсивной терапии и реанимации, что отражает еще одну черту профессора – он был не только гастроэнтерологом, его интересы выходили далеко за пределы одной клинической дисциплины. Он – классический русский врач, клиницист, с глубокими знаниями анатомии, физиологии, пропедевтики, клиники внутренних болезней.

На протяжении четверти века по заданию Фармкомитета Минздрава СССР на кафедре исследовали эффективность и механизм действия новых отечественных и зарубежных фармакологических препаратов в гастроэнтерологии. В течение многих лет профессор Я.С. Циммерман разрабатывал рабочие классификации различных гастроэнтерологических заболеваний (при отсутствии общепризнанных международных классификаций) и публиковал их в своих журнальных статьях и монографиях, а также многократно издавал отдельной книгой (последнее, 5-е, издание «Классификации гастроэнтерологических заболеваний и клинических синдромов» вышло из печати в 2016 г., соавт. И.Я. Циммерман).

Профессор Я.С. Циммерман – автор 21 монографии. Важнейшие из них: «Очерки клинической гастроэнтерологии» (1992); «Хронический гастрит и язвенная болезнь» (2000); «Хронический холецистит и хронический панкреатит» (2002); «Физиотерапия и курортные лечебные факторы в гастроэнтерологии» (2006, в соавт.); «Клиническая гастроэнтерология» (2009); «Нерешенные и спорные проблемы гастроэнтерологии» (2013); «Трудный диагноз и лечение в гастроэнтерологии» (2015); «Избранные разделы клинической гастроэнтерологии» (2016) и др. Его главная монография «Гастроэнтерология» (объемом более 800 страниц) трижды переиздавалась (2012, 2013, 2015) и в 2012 г.

была награждена Президиумом Российской академии медицинских наук (РАМН) Дипломом премии РАМН им. В.Х. Василенко по терапии и гастроэнтерологии как лучшая научная работа. Кроме того, Я.С. Циммерман участвовал в написании двух руководств – «Руководство по внутренним болезням для врача общей практики» (гл. редактор – акад. Ф.И. Комаров, 2007) и «Руководство по гастроэнтерологии» (гл. редакторы – акад. Ф.И. Комаров и проф. С.И. Рапопорт, 2010).

Широкая эрудиция и научная принципиальность позволили профессору Я.С. Циммерману выступать в периодической научно-медицинской печати по вопросам нравственности в науке и научных исследованиях, о врачебном кредо; о психологических аспектах взаимоотношений врача и пациента; издать монографию и цикл статей по философским проблемам медицины («Актуальные медицинские и медико-философские проблемы», 2014, соавт. А.С. Димов). Якову Сауловичу принадлежит уникальная авторская композиция «Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения: афоризмы, цитаты», многократно переиздававшаяся начиная с 1983 г., общим тиражом более 12 тыс. экземпляров. Кроме того, он является автором воспоминаний о Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. «Военная судьба сугубо штатского молодого человека» (1995, 2010) и сборника стихов «Жизнь прожить – не поле перейти» (2002), в котором собраны стихи, написанные в 1941–1945 гг. и в послевоенное время.

Профессор Я.С. Циммерман за свою выдающуюся деятельность был награжден дипломом Российской гастроэнтерологической ассоциации «За вклад в развитие гастроэнтерологии», являлся лауреатом престижной Строгановской премии «За выдающиеся достижения в науке», научной премии I степени им. проф. П.А. Ясницкого, врачебной премии им. доктора Ф.Х. Граля и кон-

курса «Врач года». В 2016 г. научное сообщество России наградило Я.С. Циммермана орденом В.И. Вернадского, а Комитет по науке Государственной Думы РФ прислал ему благодарность за «Выдающийся вклад в развитие науки и образования». В 2008 г. он избран почетным гражданином Перми.

До последних дней жизни, несмотря на преклонный возраст, профессор Я.С. Циммерман продолжал активно работать и публиковать результаты своих трудов, являясь примером интеллектуального долголетия и человека с активной жизненной позицией.

Уход из жизни выдающегося пермского ученого – профессора Якова Сауловича Циммермана – является невосполнимой утратой для его коллег, всего медицинского сообщества и благодарных пациентов. Тем не менее наследие, которое он оставил, будет всегда с нами и послужит импульсом дальнейшему развитию медицинской научной мысли.

Для оценки деятельности профессора Я.С. Циммермана на поприще служения российской медицины как нельзя лучше подходят слова ученика С.П. Боткина, профессора В.Н. Сиротинина, о своем учителе: «По природе своей совершенно бескорыстный, знавший одно только благородное честолубие ученого, он видел в деятельности врача прежде всего служение на пользу ближних, считая его не только гуманной, но и наиболее способной дать полное нравственное удовлетворение духовным потребностям... Должно прибавить только одно, что всем нам, русским врачам, так же как и русской науке, остается не только утешение, но и великая гордость, что он был!»

*Е.В. Владимирский, О.В. Хлынова,
В.Е. Владимирский*

Памяти Андрея Валентиновича Николенко



Андрей Валентинович Николенко родился 26 февраля 1972 г. в г. Чусовом Пермской области, в семье медицинских работников. Окончил лечебный факультет ПГМА в 1994 г., клиническую ординатуру, очную аспирантуру. Ученая степень: кандидат медицинских наук, ученое звание: доцент (2005). С 2001 г. – ассистент кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии с курсом онкологии и хирургии ФУВ. В 2008 г. организовал и возглавлял кафедру мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф. С 2015 г. возглавлял кафедру анестезиологии и реаниматологии. С 2018 г. – кафедру анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи. За время работы заведующим с его помощью подготовлено более 100 специалистов, окончивших ординатуру, остановлен отрицательный рост в кадровом составе врачей анестезиологов-реаниматологов (дефицит кадров за четыре года уменьшился на 30 %).

Андрей Валентинович являлся высококвалифицированным специалистом. Имел

сертификат анестезиолога-реаниматолога, высшую квалификационную категорию. В совершенстве владел знаниями по проведению интенсивной терапии в критических состояниях, всеми современными методами анестезиологических пособий, умело проводил дифференциальную диагностику различных заболеваний, занимался развитием клинического питания в практике интенсивной терапии, вопросами острой патологии органов брюшной полости и оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе. Постоянно повышал свою квалификацию. Осуществлял практическую деятельность в ОРИТ Пермской краевой клинической больницы, городской больницы им. Н.С. Гринберга, городской больницы №6. Курировал работу областных учреждений – Краевого онкологического диспансера, Пермской краевой клинической психиатрической больницы, Краевого перинатального центра. Проводил широкую консультационную работу в Пермском крае. С момента объявления эпидемически опасной обстановки по COVID-19 ежедневно организовывал телеконсультации пациентов в перепрофилированных центрах. Сам работал в «красной» зоне.

Являлся председателем Пермского отделения Федерации анестезиологов-реаниматологов России (ФАР), вице-президентом Ассоциации специалистов энтерального и парентерального питания Урало-Сибирского региона, членом правления Федерации анестезиологов-реаниматологов России, членом правления Федерации анестезиологов и реаниматологов Приволжского федерального округа. Заведовал лабораторией клинического питания при Пермском отделении Федерации анестезиологов и реаниматологов. С 2009 г. – лицензированный эксперт в области оказания медицинской помощи. Проводил экспертную работу по линии ПО-

ФОМС, страховых компаний, отделения сложных судебных экспертиз. С 2015 г. являлся главным внештатным анестезиологом-реаниматологом Министерства здравоохранения Пермского края, за время его работы улучшены показатели деятельности службы; с 2015 г. – председатель аттестационной комиссии по анестезиологии, токсикологии.

Андрей Валентинович активно занимался научной и учебно-методической работой, автор 147 публикаций. Учебно-методическое пособие «Доступ в сосудистое русло» используется в образовательном процессе Башкирского ГМУ, Уральского ГМУ, Омского ГМУ, Института им. А. Алмазова. Выпущенное в соавторстве практическое пособие «Сепсис. Классификация, клинко-диагностическая концепция, лечение» востребовано врачами разных специальностей во многих городах РФ. Патенты его авторства используются не только в Российской Федерации, но и за рубежом: например, «Способ коррекции стрессовой гипергликемии у больных с острой патологией органов брюшной полости» принят к использованию в Клинике геронтологии и нарушений метаболизма при государственном Пражском университете (Чехия).

Андрей Валентинович обладатель многих наград: почетная грамота «За заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд» Министра здравоохранения России (2015), звание «Врач года» в номинации «Уникальная операция, спасшая жизнь человека» (2016), Почетный знак академика Е.А. Вагнера (2018), Почетный знак «Отличник здравоохранения» (2020).

Андрей Валентинович пользовался заслуженным авторитетом, доверием и уважением как у больных, так и у коллег по работе. Рекомендовал себя как инициативный, исполнительный, грамотный специалист, постоянно повышающий профессиональный уровень.

Профессорско-преподавательский состав, сотрудники и обучающиеся Пермского государственного медицинского университета глубоко скорбят по поводу безвременной кончины Андрея Валентиновича Николенко. Светлую память о нем мы сохраним навсегда.

*Коллеги, ученики, друзья и близкие,
медицинская общественность*

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.П. Щекотова, И.А. Булатова
ВКЛАД ИЗМЕНЕНИЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА
В ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ
- М.А. Каганова, Н.В. Спиридонова,
Л.К. Медведчикова-Ардия
ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ОКОЛОПЛОДНЫХ
ВОД ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ
- Т.П. Шевлюкова, Н.Б. Чабанова,
А.А. Ермакова, П.А. Ермакова
ПОСТРОЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ
КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ И АНАЛИЗА ФАКТОРОВ
РИСКА ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ
- А.В. Касатов, Э.С. Горовиц
ВИДОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА ДОМИНАНТНЫХ ВИДОВ
ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПОСТСТЕРНОТОМИЧЕСКИХ
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
В КАРДИОХИРУРГИИ
- Е.М. Спивак, О.М. Манякина,
И.С. Аккуратова-Максимова
ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ
HELICOBACTER PYLORI НА ПАТОМОРФОЛОГИЮ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИ-
ЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА
- Е.Н. Кузина, Е.М. Спивак, Н.Н. Нежкина
ПЕРСОНИФИКАЦИЯ КУРСА СКАНДИНАВСКОЙ
ХОДЬБЫ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОГО
ЗДОРОВЬЯ И КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- Т.Г. Пухова, О.Н. Чиркова, Е.П. Ситникова,
К.В. Дашичев, И.А. Леонтьев
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ
КЛИНИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ
ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ
ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Л.А. Паначева, Л.А. Шпагина
ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ
ЛЕГКИХ У РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ
ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ORIGINAL STUDIES

- 5 A.P. Shchekotova, I.A. Bulatova
CONTRIBUTION OF CHANGES
IN IRON METABOLISM IN PATHOGENESIS
OF CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES
- 13 M.A. Kaganova, N.V. Spiridonova,
L.K. Medvedchikova-Ardiya
FEATURES OF AMNIOTIC FLUID MICROBIOTA
IN FULL-TERM PREGNANCY
- 25 T.P. Shevlyukova, N.B. Chabanova,
A.A. Ermakova, P.A. Ermakova
CONSTRUCTION OF INTEGRAL INDEX FOR
COMPREHENSIVE ASSESSMENT AND ANALYSIS
OF RISK FACTORS FOR LOWER LIMB VARICOSE
VEINS DURING PREGNANCY
- 33 A.V. Kasatov, E.S. Gorovits
SPECIES DIVERSITY AND BIOLOGICAL
PROPERTIES OF DOMINANT SPECIES
OF CAUSATIVE AGENTS OF POSTSTERNOTOMIC
INFECTIOUS COMPLICATIONS
IN CARDIAC SURGERY
- 42 E.M. Spivak, O.M. Manyakina,
I.S. Akkuratova-Maksimova
INFLUENCE OF GENETIC CHARACTERISTICS
OF *HELICOBACTER PYLORI* ON PATHOMORPHOLOGY
OF GASTRIC MUCOSA IN YOUNG PERSONS WITH
CHRONIC GASTRITIS
- 48 E.N. Kuzina, E.M. Spivak, N.N. Nezhkina
PERSONIFICATION OF NORDIC WALKING
COURSE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL
ASTHMA DEPENDING ON PHYSICAL
HEALTH LEVEL AND DISEASE CONTROL
- 54 T.G. Pukhova, O.N. Chirkova, E.P. Sitnikova,
K.V. Dashichev, I.A. Leontiev
EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL FEATURES
OF CONGENITAL MALFORMATIONS
OF URINARY SYSTEM ORGANS IN CONDITIONS
OF ENVIRONMENTAL DISTRESS

LITERATURE REVIEW

- 61 L.A. Panacheva, L.A. Shpagina
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE AMONG WORKERS
EXPOSED TO INDUSTRIAL AEROSOLS:
LITERATURE REVIEW

М.В. Федченко, Ю.С. Масленникова
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА

71 *M.V. Fedchenko, Yu. S. Maslennikova*
PREGNANCY MANAGEMENT TACTICS IN FETAL
HEMOLYTIC DISEASE. LITERATURE REVIEW

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

METHODS OF DIAGNOSIS AND TECHNOLOGIES

*Б.К. Кадыралиев, В.Б. Арутюнян,
С.В. Кучеренко, Е.А. Горбунова*
ВЛИЯНИЕ ШОВНОЙ ТЕХНИКИ ПРИ
ПРОТЕЗИРОВАНИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА
НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ НЕСООТВЕТСТВИЯ
«ПРОТЕЗ – ПАЦИЕНТ»

81 *B.K. Kadyraliev, V.B. Arutyunyan,
S.V. Kucherenko, E.A. Gorbunova*
INFLUENCE OF SUTURE TECHNIQUE
IN AORTIC VALVE REPLACEMENT
ON OCCURRENCE OF "PROSTHESIS-PATIENT"
MISMATCH

Л.И. Магерамова
ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
И ЗНАЧЕНИЕ ТКАНЕВОЙ ДОПЛЕРЭХОКАРДИО-
ГРАФИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
2-ГО ТИПА ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО
ШУНТИРОВАНИЯ

89 *L.I. Magerramova*
DIASTOLIC FUNCTION OF LEFT VENTRICLE
AND IMPORTANCE OF TISSUE DOPPLER
ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH
CORONARY ARTERY DISEASE AND
TYPE 2 DIABETES MELLITUS AFTER
CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Д.С. Золотухин, И.В. Крочек, С.В. Сергийко
ЛАЗЕРНАЯ ТЕРМОТЕРАПИЯ ИЛИ ИССЕЧЕНИЕ –
ЧТО ПРЕДЛОЖИТЬ ПАЦИЕНТУ
С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМ КОПЧИКОВЫМ ХОДОМ

102 *D.S. Zolotukhin, I.V. Krochek, S.V. Sergiyko*
LASER THERMOTHERAPY OR EXCISION,
WHAT TO OFFER TO A PATIENT WITH
PILONIDAL DISEASE?

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

С.В. Кузьмина, Р.В. Гарипова, К.К. Яхин
ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ
ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ
У РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА ПОРОХОВ

111 *S.V. Kuzmina, R.V. Garipova, K.K. Yakhin*
FEATURES OF MENTAL
DEADAPTATION FORMATION
IN POWDER PRODUCTION WORKERS

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

CLINICAL CASE

*Я.Б. Ховаева, Н.В. Кирьянова, Т.М. Зиньковская,
Н.В. Иванова, Д.Ю. Соснин, Н.П. Моисеенко,
Е.И. Воронова, С.В. Гладков, А.В. Герасимова*
СЛУЧАЙ СИНДРОМА ТАКОЦУБО

123 *Ya.B. Khovaeva, N.V. Kiryanova, T.M. Zinkovskaya,
N.V. Ivanova, D.Yu. Sosnin, N.P. Moiseenko,
E.I. Voronova, S.V. Gladkov, A.V. Gerasimova*
THE CASE OF TAKOTSUBO SYNDROME

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

BIOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

*И.Е. Никитюк, К.А. Афоничев,
М.С. Никитин, В.А. Кубасов, В.В. Петраш*
ПРОДЛЕНИЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ
ИЗОЛИРОВАННЫХ КОЖНЫХ ЭКСПЛАНТАТОВ
ПУТЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИХ СОБСТВЕННЫМИ
ПРЕОБРАЗОВАННЫМИ ФИЗИЧЕСКИМИ ПОЛЯМИ:
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

131 *I.E. Nikityuk, K.A. Afonichev,
M.S. Nikitin, V.A. Kubasov, V.V. Petrash*
PROLONGATION OF VIABILITY
OF ISOLATED SKIN EXPLANTS
BY EXPOSING THEM TO THEIR
OWN TRANSFORMED PHYSICAL FIELDS:
EXPERIMENTAL STUDY

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.36-036.12-02:[616-008:546.72

DOI: 10.17816/pmj3765-12

ВКЛАД ИЗМЕНЕНИЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

А.П. Щекотова, И.А. Булатова*

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

CONTRIBUTION OF CHANGES IN IRON METABOLISM IN PATHOGENESIS OF CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

A.P. Shchekotova, I.A. Bulatova

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

Цель. Оценить роль изменений обмена железа в патогенезе хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП). Оценка прогрессирования фиброза печени и наиболее значимых по влиянию на него факторов остается актуальной задачей современной медицины. Определенный интерес с точки зрения комплексного подхода к изучению механизмов развития и прогрессирования фиброза представляет определение сывороточных маркеров обмена железа.

Материалы и методы. Обследовано 170 пациентов с ХДЗП: 150 – с хроническим вирусным гепатитом С и 20 – с алкогольным циррозом печени (АЦП). Исследовали показатели обмена железа и функциональные печеночные биохимические тесты. Выраженность фиброза печени при гепатите оценивали с помощью показателя плотности печени, выраженного по шкале METAVIR, по данным ультразвуковой эластографии (Fibroscan 502, Echosens, Франция), рассчитывали показатель скорости развития фиброза по методу Т. Роупард. Контрольная группа состояла из 100 человек.

Результаты. Выявлено достоверное увеличение концентрации ферритина в крови при хроническом гепатите до 107,9 [31;250] нг/мл по сравнению с группой контроля (22,0 [11; 33] нг/мл) и до 325,8 [209; 401] нг/мл у больных АЦП. Уровень ферритина коррелировал с выраженностью синдромов цитолиза и холестаза, со стадией фиброза ($r = 0,35, p = 0,02$) и скоростью развития фиброза печени ($r = 0,23; p = 0,04$).

© Щекотова А.П., Булатова И.А., 2020

тел. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

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

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

tel. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

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

Выводы. Прогрессирование фиброза в цирроз при ХДЗП взаимосвязано с нарушением обмена железа в виде повышения концентрации ферритина, который коррелирует с показателями тяжести поражения печени, что свидетельствует о непосредственном участии нарушений обмена железа в патогенезе ХДЗП.

Ключевые слова. Хронические заболевания печени, гепатит С, цирроз печени, фиброз печени, обмен железа

Objective. To assess the role of iron metabolism changes in the pathogenesis of chronic diffuse liver diseases (CDLD). Assessment of the hepatic fibrosis progression and the most significant factors, influencing it, is still an actual target of modern medicine. A certain interest from the point of view of complex approach to studying the mechanism of development and progression of fibrosis is the determination of serum markers of iron metabolism.

Materials and methods. The study included 170 patients with CDLD: 150 with chronic viral hepatitis C and 20 with alcohol hepatic cirrhosis (AHC). Iron metabolism indices and functional hepatic biochemical tests were studied. Expression of hepatic fibrosis in hepatitis was estimated by means of the liver density index with the scale METAVIR using the data of ultrasound elastography (Fibroscan 502, Echosens, France); fibrosis development rate was calculated with T. Poynard method. The control group enclosed 100 persons.

Results. There was revealed a significant elevation of the blood ferritin concentration among patients with chronic hepatitis up to 107.9 [31; 250] ng/ml compared with the control (22.0 [11; 33] ng/ml) and to 325.8 [209; 401] ng/ml in patients with AHC.

Conclusions. Progression of fibrosis into cirrhosis in patients with CDLD is interconnected with iron metabolism disorders in the form of increased ferritin concentration, which correlates with the parameters of liver lesion severity that confirms a direct involvement of iron metabolism disorders in CDLD pathogenesis.

Keywords. Chronic diffuse liver disease, hepatitis C, hepatic cirrhosis, hepatic fibrosis, iron metabolism.

ВВЕДЕНИЕ

Основной путь прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) – это процесс активации фиброгенеза с развитием грубой соединительной ткани в органе. В последнее время расширились представления о механизмах развития фиброза печени (ФП). Достигнутый прогресс привел к пониманию возможности обратимости ФП [1, 2] и к достаточно реалистичным ожиданиям того, что эффективная этиотропная и патогенетическая терапия улучшит прогноз даже при циррозе печени (ЦП) [3, 4]. Таким образом, оценка прогрессирования ФП и наиболее значимых по влиянию на него факторов остается актуальной задачей современной медицины, что подтверждает необходимость комплексного изучения механизмов его развития при заболеваниях печени раз-

личной этиологии. Прямым лабораторным маркером фиброза печени является гиалуроновая кислота (ГК) [5]. К непрямым сывороточным маркерам ФП относят: маркеры цитолиза, параметры холестаза, тесты синтетической функции печени – протромбиновый индекс, альбумин, холестерин, α 2-макроглобулин, аполипопротеин А2, гаптоглобин, а также показатель развития портальной гипертензии за счет ФП – тромбоциты. Непрямые лабораторные маркеры отражают активность воспалительного процесса и повреждения паренхимы печени, нарушение ее синтетической функции и, таким образом, позволяют косвенно судить о наличии и выраженности ФП [6].

Определенный интерес с точки зрения комплексного подхода к изучению механизмов ФП представляет определение сывороточных маркеров обмена железа, в частности,

концентрации в сыворотке крови железа, а также ОЖСС, трансферрина, ферритина. Ферритин является важным железосвязывающим протеином, и его главная функция – создание в организме запасов железа. Известно, что свободные атомы железа токсичны для организма. Благодаря ферритину цитозольные запасы железа поддерживаются в растворимой и нетоксичной форме. Обычный уровень растворимости железа низок: 10^{-18} М, ферритин увеличивает его до 10^{-4} М, что в 100 трлн раз выше [7]. Однако ферритин сыворотки является также острофазовым регулирующим протеином, концентрация которого возрастает в ответ на инфекции и воспаление в организме. Ферритин обладает способностью связывать железо, присутствие которого в клетке инициирует и катализирует свободнорадикальные процессы, в том числе перекисное окисление липидов биомембран, и обладает ярко выраженным антирадикальным эффектом, реализующимся разными способами (кроме способности связывать свободное железо Fe^{2+} , Fe^{3+} , он снижает уровень ОН) [7]. Сывороточные концентрации железа, ферритина, коэффициент насыщения трансферрина железом повышены у большинства больных хроническим гепатитом С. Изменения метаболизма железа ассоциируются с неблагоприятным течением гепатита и слабым ответом на противовирусную терапию [8]. По мнению Ч.С. Павлова (2009), измененные сывороточные показатели обмена железа следует рассматривать как дополнительные критерии ФП у больных гепатитом С [9]. Однако взаимосвязь нарушений метаболизма железа и тяжести поражения печени при ХДЗП не до конца ясна.

Цель исследования – оценить роль нарушений обмена железа в патогенезе хронических диффузных заболеваний печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную группу наблюдения составили 170 пациентов с ХДЗП вирусной и алкогольной этиологии, находившиеся на стационарном лечении в Пермской краевой клинической инфекционной больнице (инфекционное отделение № 2), в клинической медико-санитарной части № 1 г. Перми (гастроэнтерологическое отделение). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от этиологии заболевания: хронический вирусный гепатит С (ХГС), алкогольная болезнь печени (цирроз печени в исходе алкогольного гепатита).

Первую группу составили 150 пациентов с ХГС, среди которых 74 (49 %) мужчины и 76 (51 %) женщин в возрасте от 20 до 61 года (средний возраст – $38,89 \pm 11,31$ г.) с предполагаемой длительностью заболевания от 2 до 18 лет (в среднем – $5,96 \pm 3,49$ г.). Диагноз вирусного гепатита С был установлен на основании выявления серологических маркеров к HCV методом ИФА и подтвержден обнаружением РНК возбудителя в сыворотке крови больного методом ПЦР. Во вторую группу с алкогольным циррозом печени (АЦП) в фазе субкомпенсации (класс В по Чайлд-Пью) включили 20 человек: 14 мужчин (70 %) и 6 женщин (30 %), средний возраст больных $49,5 \pm 10,8$ г. (от 34 до 66 лет). Алкогольный генез цирроза печени (ЦП) подтверждался на основании данных анамнеза (признание пациентом регулярного употребления алкогольных напитков), результатов тестирования по опросникам GAGE и AUDIT, косвенным объективным и лабораторным признакам хронической алкогольной интоксикации [10]. Контрольную группу составили 100 практически здоровых лиц, у которых при полном клиниче-

ском и лабораторном обследовании не было обнаружено патологии печени, средний возраст составил $37,29 \pm 10,14$ г., из них 58 женщин и 42 мужчины.

Всем пациентам проводилось лабораторное обследование, включавшее стандартные общеклинические тесты, оценку биохимических показателей функционального состояния печени, определение параметров обмена железа в крови (сывороточное железо, ферритин, ОЖСС). В качестве референсного метода оценки выраженности фиброза была использована ультразвуковая эластография (УЗЭ) печени с помощью аппарата Fibroscan 502 (Echosens, Франция) с оценкой по шкале METAVIR. У 110 больных ХГ с определенной длительностью заболевания и стадией фиброза по результатам УЗЭ печени рассчитана скорость развития фиброза (СРФ) как соотношение стадии фиброза (в баллах) к длительности заболевания (в годах) по методу Т. Roynard (1997) [11].

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6,0 и 7,0. Данные описывали при помощи медианы *Me* и межквартирного размаха [*Q*25; *Q*75]. Корреляцию рассчитывали, используя коэффициент Спирмена (*r*). Различия между выборками считались статистически достоверными при значении для $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным УЗЭ у 40 % пациентов с ХГ фиброза не наблюдалось (F0). Фиброз первой степени (F1) был выявлен у 35 (23 %) человек. Вторая стадия ФП (F2) диагностирована у 25 (17 %) участников исследования, третья

стадия (F3) – у 10 (7 %). Фиброз четвертой стадии (F4), что соответствует ЦП в исходе ХГС, имели 23 (15 %) больных. В среднем в группе больных по данным УЗЭ плотность печени составила 6,8 [5,5; 8,9] кПа. У мужчин наблюдались более выраженные признаки ФП в сравнении с женщинами ($p = 0,03$), что также подчеркивают другие авторы [12].

У больных ХГ показатели сывороточного железа и ОЖСС достоверно не отличались от таковых в группе контроля, у отдельных пациентов эти параметры были повышены. При этом концентрация ферритина у 29 % обследуемых в среднем в пять раз превышала этот показатель в группе контроля ($p = 0,001$). Вероятно, это свидетельствует о развитии вторичного гемосидероза на фоне воспаления при ХГ вследствие нарушения обменных функций печени, депонирования макрофагами железа и согласуется с данными, полученными в других исследованиях [9]. У мужчин концентрация ферритина была в два раза выше, чем у женщин ($p = 0,04$).

У пациентов с АЦП показатели сывороточного железа и ОЖСС также достоверно не отличались от таковых группы контроля ($p = 0,66$ и $p = 0,49$ соответственно) и от стадии ЦП в исходе вирусного гепатита ($p = 0,67$ и $p = 0,15$ соответственно). При этом концентрация ферритина при АЦП была значимо выше, чем у пациентов с переходом вирусного гепатита в цирроз ($p = 0,01$).

Таким образом, прогрессирование фиброза в цирроз при ХГ взаимосвязано с нарушением процессов обмена железа, преимущественно в виде повышения концентрации ферритина, причем более выраженной у мужчин.

У больных ХГ с синдромом цитолиза уровень ферритина был значимо выше, чем у пациентов с нормальными значениями трансаминаз ($p = 0,04$) (табл. 1).

У пациентов с синдромом холестаза сывороточные концентрации железа и ферритина были значимо выше, чем у больных с нормальной активностью гамма-глутамилтранспептидазы ($p = 0,01$ и $p = 0,01$ соответственно) (табл. 2).

То есть по мере увеличения интенсивности цитолиза и холестаза при ХГ происходит перераспределение железа в депо с развитием гемосидероза печени, что также может усугублять тяжесть поражения органа.

При оценке данных сывороточного железа в зависимости от выраженности ФП значимые различия выявлены для стадий умеренного (F1–2) и выраженного фиброза (F3) ($p = 0,04$). Концентрация ферритина при начальном и умеренном фиброзе (F1–2) достоверно нарастала в сравнении с F0 ($p = 0,03$), а также при переходе ХГ в ЦП (F4) была значимо выше, чем при стадии F3 ($p = 0,01$), что свидетельствует о нарастании нарушений метаболизма железа по мере прогрессирования фиброза (табл. 3).

Таблица 1

Значения параметров метаболизма железа в зависимости от наличия синдрома цитолиза в группе пациентов с хроническим гепатитом

Показатель	Больные ХГ без ферментемии, $n = 50$	Больные ХГ с синдромом цитолиза, $n = 100$	p
Сывороточное железо, мкмоль/л	17,5 [15; 24,5]	21,8 [15; 27,1]	0,35
ОЖСС, мкмоль/л	59,0 [50; 68]	58,0 [49; 67,5]	0,89
Ферритин, нг/мл	62,8 [29; 182]	131,7 [40; 412]	0,04

Примечание: p – значимость различий.

Таблица 2

Значения параметров обмена железа в зависимости от синдрома холестаза при хроническом гепатите

Показатель	Больные ХГ без холестаза, $n = 112$	Больные ХГ с холестазом, $n = 38$	p
Сывороточное железо, мкмоль/л	20,0 [15; 24]	32,0 [23; 36,6]	0,01
ОЖСС, мкмоль/л	56,0 [48; 63]	58,0 [49; 75]	0,65
Ферритин, нг/мл	46,0 [29; 157]	313,1 [91; 495]	0,01

Примечание: p – значимость различий.

Таблица 3

Значения маркеров обмена железа в зависимости от стадии фиброза при хроническом гепатите

Стадия ФП при ХГ	Железо сыв., мкмоль/л	ОЖСС, мкмоль/л	Ферритин, нг/мл
F0 ($n = 57$)	25,2 [14,8; 31]	54,0 [40; 66]	41,3 [29; 164]
F1-2 ($n = 60$)	19,3 [14; 21]	59,0 [49; 67]	82,7 [42; 235] ¹
F3 ($n = 10$)	25,7 [23; 40] ²	74,8 [72; 78]	85,6 [28; 462]
F4 ($n = 23$)	22,0 [6,8; 24]	71,0 [58; 85]	233,0 [182; 235] ³

Примечание: ¹ – различия достоверны в группе с F1–2 в сравнении с F0; ² – различия достоверны в группе с F3 в сравнении с F1–2; ³ – различия достоверны в группе с F4 в сравнении с F3.

Таблица 4

**Значения показателей плотности печени и метаболизма железа
в зависимости от скорости развития фиброза при хроническом гепатите**

Показатель	СРФ медленная	СРФ высокая	<i>p</i>
Плотность печени, кПа	5,3 [4,6; 5,8]	8,5 [6,8; 8,9]	< 0,001
Сывороточное железо, мкмоль/л	15,4 [3; 19]	24,3 [13; 43]	0,03
ОЖСС, мкмоль/л	52,2 [42; 62]	52,4 [49; 58]	0,56
Ферритин, нг/мл	55,2 [30; 101]	110,2 [42; 452]	0,03

Примечание: *p* – значимость различий.

Корреляционный анализ показал, что в группе с ХГС концентрация ферритина демонстрировала прямые корреляции с трансаминазами АЛТ ($r = 0,31$; $p = 0,02$) и АСТ ($r = 0,3$; $p = 0,03$), общим и прямым билирубином ($r = 0,41$; $p = 0,003$ и $r = 0,33$; $p = 0,02$ соответственно) и плотностью печени по УЗЭ ($r = 0,35$; $p = 0,02$), что подтверждает данные об увеличении нарушений обмена железа на фоне нарастания цитолиза гепатоцитов, холестаза и фиброза печени ФП.

У больных с высокой СРФ ожидаемо регистрировались достоверно большие значения плотности печени по данным УЗЭ ($p < 0,001$). По сравнению медленной, высокая СРФ характеризуется более значимым повышением сывороточного железа ($p = 0,03$) и ферритина ($p = 0,03$) (табл. 4).

Корреляционный анализ подтвердил наличие прямых достоверных взаимосвязей темпа прогрессирования фиброза при ХГ с уровнем ферритина ($r = 0,23$; $p = 0,04$). Эти данные частично согласуются с результатами, полученными в других исследованиях, в которых у пациентов с быстро прогрессирующим фиброзом регистрировался достоверно больший уровень сывороточного железа, который прямо коррелировал с темпом прогрессирования фиброза [14].

Таким образом, нарушения обмена железа непосредственно участвуют в патогене-

зе, в том числе в прогрессировании патологии печени при ХДЗП.

Выводы

1. Прогрессирование фиброза в цирроз при ХДЗП взаимосвязано с нарушением обмена железа преимущественно в виде повышения концентрации ферритина.

2. При ХДЗП ферритин является маркером тяжести поражения печени: его уровень умеренно повышен у пациентов с ХГС, максимально повышен при АЦП, при этом повышение уровня ферритина в крови прямо коррелирует с выраженностью синдромов цитолиза и холестаза, а также стадией фиброза печени.

3. Ферритин является маркером скорости развития фиброза печени.

Библиографический список

1. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J of Pathol 2008; 214: 199–210.
2. Ellis E.L., Mann D.A. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. J Hepatol 2012; 5 (56): 1171–1180.
3. Мехтиева, С.Н., Степаненко В.В., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А. Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции. Фарматека 2014; 6: 80–87.

4. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени. Российский медицинский журнал 2007; 1 (9): 11–15.

5. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015; 63: 237–264.

6. Щекотова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В. Клинико-диагностические проблемы фиброза/цирроза печени. Пермский медицинский журнал 2018; 5 (35): 98–107.

7. Elizabeth C. Theil. Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism. *J Nutr* 2003; 133(5): 1549–1553.

8. Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С., Козлов К.В., Шкуро А.В., Лавров А.В. Железо и патогенез хронического гепатита С. Медицинский вестник Северного Кавказа 2009; 2: 11–18.

9. Павлов Ч.С. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2009, 45.

10. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154–181.

11. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The Obsvirc, metavir, clinivir and dosvirc groups. *Lancet* 1997; 349: 825–832.

12. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. М.: ГЭОТАР-Медиа 2011; 168.

13. Toshifumi Tada, Takashi Kumada, Hidenori Toyoda, Takanori Ito, Yasubiro Sone, Seiji Okuda, Nozomi Tsuji, Yumi Imayoshi, Eisuke Yasuda. Utility of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection without cirrhosis: Comparison of liver fibrosis indices. *Hepatology Research* 2015, available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hepr.12476>

14. Гусев Д.А. Хронический гепатит С: течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2006; 47.

REFERENCES

1. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J of Pathol* 2008; 214: 199–210.

2. Ellis E.L., Mann D.A. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol* 2012; 5 (56): 1171–1180.

3. Mekhtiev S.N., Stepanenko V.V., Zinov'eva E.N., Mekhtieva O.A. Modern ideas about liver fibrosis and methods of its correction. *Farmateka* 2014; 6: 80–87 (in Russian).

4. Pavlov Ch. S. Principles of diagnosis and approaches to the treatment of liver fibrosis and cirrhosis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 2007; 1 (9): 11–15 (in Russian).

5. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015; 63: 237–264.

6. Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Paducheva S.V. Clinical and diagnostic problems of liver fibrosis / cirrhosis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2018; 5 (35): 98–107 (in Russian).

7. Elizabeth C. Theil. Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism. *J Nutr* 2003; 133 (5): 1549–1553.

8. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Chirskiy V.S., Kozlov K.V., Shkuro A.V., Lavrov A.V. Iron and the pathogenesis of chronic hepatitis C. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* 2009; 2: 11–18 (in Russian).

9. Pavlov Ch.S. Liver fibrosis in chronic viral hepatitis B and C: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow. 2009, 45 (in Russian).

10. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154–181.

11. *Poynard T., Bedossa P., Opolon P.* Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The Obsvirc, metavir, clinivir and dosvirc groups. *Lancet* 1997; 349: 825–832.

12. *Ivashkin, V.T., Pavlov Ch.S.* Hepatic fibrosis. Moscow: GEOTAR-Media 2011: 168 (in Russian).

13. *Toshifumi Tada, Takashi Kumada, Hidenori Toyoda, Takanori Ito, Yasuhiro Sone, Seiji Okuda, Nozomi Tsuji, Yumi Imayoshi, Eisuke Yasuda.* Utility of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in pa-

tients with chronic hepatitis C infection without cirrhosis: Comparison of liver fibrosis indices. *Hepatology Research* 2015, available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hepr.12476>

14. *Gusev D.A.* Chronic hepatitis C: course, prognosis and treatment of patients in military medical institutions: avtoref. dis. dokt. med. nauk. Moskva. 2006: 47. (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 07.09.2010

УДК 618.4:616-003.293:579.61

DOI: 10.17816/pmj37613-24

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

М.А. Каганова^{1*}, Н.В. Спиридонова¹, Л.К. Медведчикова-Ардия²

¹Самарский государственный медицинский университет,

²Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина, Россия

FEATURES OF AMNIOTIC FLUID MICROBIOTA IN FULL-TERM PREGNANCY

М.А. Kaganova^{1*}, N.V. Spiridonova¹, L.K. Medvedchikova-Ardiya²

¹Samara State Medical University,

²Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Russian Federation

Цель. Изучить микробный пейзаж околоплодных вод при физиологическом течении доношенной беременности. В последние несколько лет после публикации ряда исследований, связанных с изучением микробиома человека (The Human Microbiome Project – HMP), произошла смена парадигмы о безусловной стерильности плодных оболочек, плаценты и околоплодных вод при физиологически протекающей беременности.

Материалы и методы. У 19 беременных в сроке 37–41 неделя с интактными плодными оболочками во время elective кесарева сечения проводился забор амниотической жидкости на ПЦР-РВ следующих микроорганизмов: *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.* / *Leptotribia spp.* / *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Candida spp.*, *Mycoplasma genitalium*.

Результаты. При интактных плодных оболочках общая бактериальная масса (ОБМ) околоплодных вод составляет $10^{3.02}$ Гэ/копий, в 47,4 % случаев околоплодные воды стерильны. Микробиота наиболее часто представлена семейством *Enterobacteriaceae spp.* – 37 %, на долю остальных идентифицированных бактерий – приходится 28 %, на долю «неизвестных» – 35 %.

© Каганова М.А., Спиридонова Н.В., Медведчикова-Ардия Л.К., 2020

тел. +7 462 071 968

e-mail: mkaganova@yandex.ru

[Каганова М.А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; Спиридонова Н.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии; Медведчикова-Ардия Л.К. – акушер-гинеколог].

© Kaganova M.A., Spiridonova N.V., Medvedchikova-Ardiya L.K.

tel. +7 462 071 968

e-mail: mkaganova@yandex.ru

[Kaganova M.A. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology; Spiridonova N.V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology; Medvedchikova-Ardiya L.K. – obstetrician-gynecologist].

Выводы. При физиологически протекающей беременности и интактных плодных оболочках общая бактериальная масса околоплодных вод низкая ($ОБМ = 10^{3.02} \pm 345$ Гэ/мл). При целом плодном пузыре наиболее характерными видами микроорганизмов, обитающими в амниотической жидкости, является *Enterobacteriaceae spp.* (37 %), остальные представлены в единичных случаях. Наличие представителей анаэробного дисбиоза влагалища, а также лактобацилл нехарактерно при целых плодных оболочках.

Ключевые слова. Беременность, фемофлор, амниотическая жидкость, полимеразная цепная реакция, ДНК-технологии, микробиота.

Objective. To study the microbial landscape of amniotic fluid in physiological process of full-term pregnancy. Recently, after publication of a number of studies regarding human microbiota (The Human Microbiome Project – HMP), there occurred a change in paradigm on absolute sterility of fetal membranes and amniotic fluid in physiologically developing pregnancy.

Materials and methods. At the City Clinical Hospital № 1 named after N.I. Pirogov, during elective cesarean section of 19 pregnant women (at the terms of 37–41 weeks) with intact fetal membranes, an amniotic fluid of the following microorganisms was taken by means of PCR-PB: *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.* / *Leptotribia spp.* / *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.* / *Veillonella spp.* / *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Candida spp.*, *Mycoplasma genitalium*.

Results. The general bacterial mass (GBM) of amniotic fluid in intact fetal membranes is $10^{3.02}$ Ge/copies, in 47.4 % of cases the amniotic fluid is sterile. Microbiota is most often presented by *Enterobacteriaceae spp.* – 37 %, the share of the rest, identified bacteria is 28 %, the share of “unknown” is 35 %.

Conclusions. In case of physiologically developing pregnancy and intact fetal membranes, the general bacterial mass is low ($GBM = 10^{3.02} \pm 345$ Ge/ml). In the intact amniotic sac the most typical microorganisms living in amniotic fluid are *Enterobacteriaceae spp.* (37 %), the rest are presented in single instances. The presence of the representatives of anaerobic vaginal dysbiosis as well as lactobacilli is not typical for the intact fetal membranes.

Keywords. Pregnancy, femoflor, amniotic fluid, polymerase chain reaction, DNA-technology, microbiota.

ВВЕДЕНИЕ

В последние несколько лет после публикации ряда исследований, связанных с изучением микробиома человека (The Human Microbiome Project – HMP), произошла смена парадигмы о безусловной стерильности плодных оболочек, плаценты и околоплодных вод при физиологически протекающей беременности. Ранее считалось, что полость матки, плацента, плод и околоплодные воды должны быть стерильны, что обеспечивает рождение здорового ребенка при доношенной беременности.

Недавние исследования имеют противоречивые данные о наличии микробиоты

внутри амниотической полости. Исходно предполагалось, что амниотическая полость стерильна, новорожденные рождаются и колонизируются по-разному в зависимости от способа родоразрешения (например кесарево сечение или вагинальные роды) [1, 2]. Однако появились исследования, показывающие наличие низкой бактериальной массы и низкой численности микробов в децидуальной оболочке, фаллопиевых трубах, в амниотической жидкости, плаценте, амнионе и хорионе, что в свою очередь свидетельствует о воздействии микробов (или по крайней мере их метагеномов) на физиологически развивающийся плод еще задолго до родов [3–8]. В целом изучение влияния из-

менения качественного и количественного состава околоплодных вод на состояние плода и новорожденного при доношенной беременности является актуальным [9].

По мнению ряда авторов [10, 11], внутриамниотическая полость по степени микробной обсемененности отличается от плаценты. Предполагается, что плацента отдельно колонизирована микробами и, возможно, ее защитные механизмы препятствуют проникновению этих бактерий в околоплодные воды [12].

Часть исследований демонстрирует, что при физиологически протекающей беременности при культуральном исследовании амниотическая жидкость в середине второго триместра стерильна [13–16], а выявление даже незначительного количества изолированных бактерий ассоциировано с различными осложнениями беременности: преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, преэклампсия, синдром задержки развития плода [14]. По данным других авторов, выявление любых микроорганизмов в околоплодных водах является признаком внутриутробной инфекции и хориоамнионита [17, 18], однако не всегда при клинических признаках хориоамнионита удается выявить микробную инвазию амниотической полости. При этом более современные способы диагностики микроорганизмов, такие как секвенирование, ПЦР-диагностика, демонстрируют наличие бактериальных сообществ в небольшом количестве в околоплодных водах при доношенной физиологически протекающей беременности [19, 20].

Таким образом, прежде чем отнести различные микроорганизмы, выявленные в фетоплацентарном комплексе, к факторам риска развития материнских и перинатальных осложнений, необходимо иметь четкое представление о его нормальной микробиоте.

Цель исследования – изучение микробного пейзажа околоплодных вод при доношенной физиологически протекающей беременности с интактным плодным пузырем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для реализации поставленной цели были включены в исследование 19 беременных в сроке беременности 37–41 неделя, с интактными плодными оболочками без признаков начала родовой деятельности, исследование проводилось на базе родильных отделений ГБУЗ ГКБ№ 1 им. Н.И. Пирогова, г. Самара. Все пациентки были родоразрешены путем операции кесарева сечения в плановом порядке (показаниями к операции являлись неправильное положение и предлежание плода, наличие рубца на матке после предыдущей операции кесарева сечения, бесплодие в сочетании с отягощенным акушерским анамнезом или возрастом).

Критерии исключения:

1. Критериями исключения из исследования являлись: беременные, относящиеся к группе высокого риска, согласно порядку оказания помощи по профилю «Акушерство и гинекология» № 572 от 01.11.2012 г., по соматической патологии (сахарный диабет, гестационный диабет), особенностям плацентации.

2. Наличие острых и обострения хронических воспалительных заболеваний, в том числе наличие кольпита.

3. Антибактериальная терапия во время беременности.

Всем пациенткам было выполнено исследование амниотической жидкости методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (набор «Фемофлор 16») и применением детектирующего амплификатора ДТ-96 производства ООО «НПО ДНК-Технология»

(РУ ФСР 2009/04663, патент № 2362808 от 13.02.08). ПЦР-исследования осуществлялись на базе лаборатории научного отдела компании ООО «НПФ ДНК-Технология». Забор амниотической жидкости проводился интраоперационно при вскрытии матки и плодного пузыря с применением специального разработанного устройства для сбора околоплодных вод [21], препятствующего загрязнению материала во время операции. Исходно методика «Фемофлор-16» была разработана для оценки состояния влагалища, в данном случае применялась с целью оценки микробного состава околоплодных вод. Технология предусматривает анализ биоты различных биотопов, в том числе может быть использована для анализа амниотической жидкости [22–24], включающего определение микроорганизмов: *Lactobacillus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp./*Leptotribia* spp. / *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp. / *Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginiae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma (urealyticum + parvum)*, *Candida* spp., *Mycoplasma genitalium*.

Околоплодные воды подвергали центрифугированию в течение 15 мин при 2000g, удалялся супернатант, осадок переносился в транспортную среду («Проба-Рapid», производство ООО «НПО ДНК-Технология»). Затем выполнялся анализ методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени.

После амплификации автоматически устанавливали общее количество бактериальной массы (ОБМ) – лабораторная ОБМ, *Lactobacillus* spp. и различных видов условно-патогенных микроорганизмов согласно возможностям панели «Фемофлор-16». Все

образцы имели достаточное количество взятого материала (КВМ) для проведения оценки выявленных микроорганизмов. Количественная оценка приводилась как в абсолютных, так и в относительных показателях к лабораторной ОБМ. Абсолютный показатель – количество ДНК искомого микроорганизма в образце, выраженное в ГЭ, представленное в виде десятичного логарифма – lg. Рассчитанная ОБМ представляет собой суммарное количество микроорганизмов в процентах.

Обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0, SPSS 13. Результаты исследования ПЦР-РВ представлены в виде среднего (M) абсолютного количества микроорганизмов в десятичных логарифмах. Частота выявления микроорганизмов – в процентах, а также в относительных процентах – относительно лабораторной ОБМ. Количественные показатели представлены средним арифметическим десятичных логарифмов (M) со стандартным отклонением (δ). Сравнение абсолютного количества в группах выполнялось с помощью критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно критериям исключения пациентки не имели соматической патологии, средний возраст составил – $29,1 \pm 5,9$ г, из них у 30 % предстояли первые роды, паритет беременности в среднем составил $2,8 \pm 2,1$. Срок гестации в среднем $39,8 \pm 0,78$ недели (39–40,5 недели). В табл. 1 представлен микробный пейзаж каждой обследуемой.

Исследование околоплодных вод при физиологически протекающей беременности методом ПЦР-РВ дало следующие результаты. КВМ был адекватным у всех пациенток ($10^{4,73} \pm 10^{4,23}$ ГЭ/мл).

Из табл. 2 видно, что лабораторная ОБМ выше, чем рассчитанная ОБМ. Это касалось как для абсолютного количества ОБМ (ОБМл = $10^{3,02}$ Гэ/мл и ОБМр = $10^{2,83}$ Гэ/мл), как и частоты выявления в целом. Лабораторная ОБМ присутствовала у 10 пациенток (52,6 %), а расчетная ОБМ получена только для 6 беременных (31,6 %). У 9 (47,4 %) беременных в околоплодных водах микроорганизмы выявлены не были (лабораторная ОБМ

и расчетная ОБМ равны нулю), то есть околоплодные воды были стерильны. В 3 случаях (15,8 %) лабораторная ОБМ превышала расчетную, данную разницу мы склонны объяснить выявлением некой бактериальной массы, ДНК микроорганизмов которой не идентифицируются данным методом, так называемые «неизвестные» виды. Вероятно, в околоплодных водах могут быть презентированы совершенно иные микроорганизмы.

Таблица 1

**Микробный пейзаж околоплодных вод пациенток
(значения представлены в виде lg)**

Результат «Фемофлор-16»	Порядковый номер обследуемой																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
КВМ	5,3	5,4	4,4	4,4	5,1	4,1	4,2	3,5	4,6	5,2	3,4	4,9	4	3,7	4,3	4,2	3,8	3,8	4,2
ОБМ лабораторная	–	3,1	–	3,1	3,3	3,5	3,3	–	3,5	3,6	3,7	–	–	–	–	3,4	–	–	0,7
ОБМ расчетная	–	–	–	–	3,1	3,5	–	–	3,5	3,6	3,1	–	–	–	–	–	–	–	0,7
<i>Lactobacillus spp.</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	3,3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	–	–	–	–	–	3,1	–	–	3	3,6	3,1	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Streptococcus spp.</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Staphylococcus spp.</i>	–	–	–	–	–	3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Eubacterium spp.</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i> + <i>Dialister spp.</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Lachnobacterium spp.</i> + <i>Clostridium spp.</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corynebacterium spp.</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	–	–	–	–	3,1	3,1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Atopobium vaginae</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Candida spp.</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0,7
<i>Mycoplasma hominis</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Ureaplasma</i> (<i>urealyticum</i> + <i>parvum</i>)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Mycoplasma genitalium</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Неизвестные виды	–	3,1	–	3,1	2,9	–	3,3	–	–	–	3,6	–	–	–	–	3,4	–	–	–

Таблица 2

**Распределение микроорганизмов в околоплодных водах
при доношенной беременности, определенное методом ПЦР-РВ**

Признак	Частота случаев выявления, абс. (%)	Количество выявленного микроорганизма по отношению к ОБМл, $M \pm m, \%$	Абс., lg (М)
КВМ	19 (100)	–	4,73
ОБМ лабораторная (ОБМл)	10 (52,6)	100	3,02
ОБМ расчетная (ОБМр)	6 (31,6)	$64,67 \pm 1,47$	2,83
<i>Lactobacillus spp.</i>	1 (5,3)	$10,00 \pm 0,93$	2,02
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	4 (21,0)	$37,15 \pm 1,49$	2,59
<i>Streptococcus spp.</i>	–	–	–
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 (5,3)	$5,01 \pm 0,67$	1,72
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	–	–	–
<i>Eubacterium spp.</i>	–	–	–
<i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	–	–	–
<i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i> + <i>Dialister spp.</i>	–	–	–
<i>Lachnobacterium spp.</i> + <i>Clostridium spp.</i>	–	–	–
<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corynebacterium spp.</i>	2 (10,6)	$12,02 \pm 1,00$	2,1
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	–	–	–
<i>Atopobium vaginae</i>	1 (5,3)	$0,48 \pm 0,21$	0,7
<i>Candida spp.</i>	–	–	–
<i>Mycoplasma hominis</i>	–	–	–
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	–	–	–
<i>Mycoplasma genitalium</i>	–	–	–
Неизвестные виды	12 (63,1)	$35,33 \pm 1,48$	2,56

По частоте выявления 4 (21,0 %) и абсолютному количеству ($10^{2,59}$ Гэ/образец) преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae spp.*, в соотношении с остальными видами – $37,15 \pm 1,49 \%$.

Большинство микроорганизмов в околоплодных водах выявлены в единичных случаях и крайне низких титрах: *Lactobacillus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* и *Atopobium vaginae* (рисунки).

На протяжении многих десятилетий преобладала устойчивая точка зрения, что фетоплацентарный комплекс в норме стерилен, и первый контакт новорожденного с микроорганизмами происходит во время

родов [16, 25]. Применение новых методов исследования в микробиологии позволило изменить представления о микробиоте различных ниш, не только хорошо известных своим разнообразием (кишечник, влагалище и ротовая полость), но и тех локусов, которые всегда считались стерильными, и выявление в них каких-либо микроорганизмов интерпретировалось как инфицирование, например, амниотическая жидкость, полость матки и т.д. [26]. Появление методов амплификации генов и секвенирования ДНК сделали революционный прорыв метагеномики и позволили идентифицировать геном хозяина с обитающими микроорганизмами в различных локусах человеческого тела.

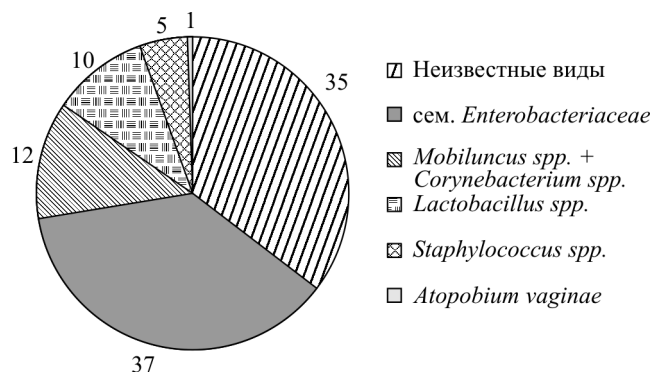


Рис. Относительная частота (%) (количество выявленного микроорганизма по отношению к лабораторной ОБМ) в околоплодных водах при физиологически протекающей беременности

Ранее считалось, что выявление микроорганизмов в околоплодных водах возможно только при поврежденных плодных оболочках или с началом родовой деятельности [11]. Сейчас же все больше исследований демонстрируют наличие микроорганизмов в полости матки и плаценте при физиологически протекающей беременности без каких-либо негативных последствий в плане реализации материнской и перинатальной инфекции [5, 10, 19, 27, 28]. Доказано, что при неповрежденных плодных оболочках микроорганизмы могут проникать в полость амниона и культивироваться у здоровых матерей и их новорожденных как в амниотической полости, так и на фетальных мембранах и плаценте [29, 30, 31]. Исследования Combs et al. [30, 31] показали, что нет никакой связи между интраамниотической инвазией бактериями с преждевременными родами при отсутствии воспаления, критериями которого являются гистологический хориоамнионит и/или IL-6 более 11,3 нг/мл.

Микробный пейзаж в околоплодных водах характеризуется меньшим разнообразием по сравнению с другими составляющими фетоплацентарного комплекса. Так, в исследовании

Lim et al. [12] анализ амниотической жидкости, собранной во время elective кесарева сечения, продемонстрировал ее низкую обсемененность – 944 ± 374 Гэ/мл, что соответствовало очень низкой бактериальной массе. Исследователями сделан вывод, что в норме доношенный младенец внутриутробно не подвергается выраженному микробному воздействию накануне родов, определенная бактериальная масса в околоплодных водах все же может присутствовать. В нашем исследовании были получены сходные результаты: общая бактериальная масса составила 1071 ± 345 Гэ/мл при интактных плодных оболочках с небольшим диапазоном выявленных микроорганизмов.

В исследовании Collado M.C. [32] было выдвинуто предположение, что амниотическая жидкость содержит определенное микробное сообщество, которое впоследствии способствует формированию собственной микробиоты и иммунитета у новорожденного. Основным микроорганизмом, характерным для амниотической жидкости, был *Proteobacteria*, наиболее многочисленная группа бактерий – 1534 вида, что составляет примерно треть от всех известных видов

бактерий [33]. Семейство *Enterobacteriaceae spp.* относится к данной группе бактерий, и его представители в нашем исследовании также были лидирующими как в абсолютном количестве ($10^{2.59}$ Гэ/мл), так и по частоте выявления (22,2 %).

По данным другого исследования, *Propionibacterium*, *Bacillales spp.*, *Anoxybacillus*, *Caulobacteraceae spp.*, *Methylobacteriaceae spp.*, *Methylobacterium*, *Phyllobacterium*, *Sphingomonas*, *Comamonadaceae spp.*, и *Deinococcus* являются наиболее характерными представителями в амниотической жидкости [19]. По данным литературы [19, 34] менее 1 % приходится на *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* в околоплодных водах, в нашем исследовании эти семейства представлены тоже в единичных случаях. *Lactobacillae spp.* не являются типичным представителем амниотической жидкости – 1,15 % в исследовании М.С. Collado [19], в нашем исследовании данный представитель определился в одном случае (5 %).

Микробиологическая колонизация матки, околоплодных вод и плаценты играет важную роль, позволяя плоду проявлять толерантность к бактериям после рождения через феномен прайминга, поскольку происходит формирование врожденной экспрессии генов иммунной реакции у плода и в дальнейшем создание здорового микробиома у новорожденного [19, 35]. Наконец, возможно, что в норме амниотическая жидкость действительно не содержит жизнеспособные бактерии, и фактически обнаруженный микробиом – это высвобожденное ДНК микроорганизмов, происходящих из других локусов, например из крови или плаценты [10, 28]. Микробиомная структура околоплодных вод была достаточно разнообразна, но ОБМ была низкой, возможно, некоторая часть ДНК бактерий может гематогенно распространяться

из крови в амниотическую полость [10, 26]. Данный взгляд может подтверждать и наше исследование, так как у 50 % обследованных околоплодные воды были стерильны.

Таким образом, во время физиологически протекающей беременности бактериальная колонизация амниотической полости возможна, однако детали и значение этого процесса еще предстоит выяснить.

ВЫВОДЫ

1. В норме общая бактериальная масса околоплодных вод низкая (ОБМ = $1071 \pm \pm 345$ Гэ/мл).
2. При целом плодном пузыре наиболее характерными видами микроорганизмов, обитающими в амниотической жидкости, является *Enterobacteriaceae spp.* (37 %), остальные представлены в единичных случаях.
3. Наличие представителей анаэробного дисбиоза влагалища, а также лактобацилл не характерно при целых плодных оболочках.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Biasucci G., Rubini M., Riboni S. et al. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev* 2010; 86 (1): 13–5.
2. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(26): 11971–11975.
3. Zhu L., Luo F., Hu W. et al. Bacterial communities in the womb during healthy pregnancy. *Front Microbiol* 2018; 9: 2163.
4. Doyle R.M., Harris K., Kamiza S. et al. Bacterial communities found in placental tissues

are associated with severe chorioamnionitis and adverse birth outcomes. PLoS One 2017; 12(7): e0180167.

5. Parnell L.A., Briggs C.M., Cao B. et al. Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibit spatially variable profiles. Sci Rep 2017; 7(1): 11200.

6. Gomez-Arango L.F., Barrett H.L., McIntyre H.D. et al. Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women. Sci Rep 2017; 7(1): 2860.

7. Leon L.J., Doyle R., Diez-Benavente E. et al. Enrichment of clinically relevant organisms in spontaneous preterm delivered placenta and reagent contamination across all clinical groups in a large UK pregnancy cohort. Appl Environ Microbiol 2018; 84 (14).

8. Prince A.L., Chu D.M., Seferovic M.D. et al. The perinatal microbiome and pregnancy: moving beyond the vaginal microbiome. Cold Spring Harb Perspect Med 2015; 5 (6).

9. Каганова М.А., Спиридонова Н.Б., Нестеренко С.А. и др. Анализ особенностей течения родов и перинатальных исходов при изолированном маловодии. Аспирантский вестник Поволжья. 2019: 5–6; 39–43.

10. Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. Sci Transl Med 2014; 6: 237–265.

11. Rebbinder E.M., Lødrup K.C., Cathrine A.S., Angell I.L., Landrø L., Hilde K., Gaustad P., Rudi K. Is amniotic fluid of women with uncomplicated term pregnancies free of bacteria? Am J Obstet Gynecol 2018; 219 (3): 289.e1–289.e12.

12. Lim E.S., Rodriguez C., Holtz L.R. Amniotic fluid from healthy term pregnancies

does not harbor a detectable microbial community. Microbiome 2018; 6: 87.

13. Fernandez H., Montuclard B., Guibert M. Does intraamniotic infection in the early phase of the second trimester really exist? Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1077–1078.

14. Gervasi M.T., Romero R., Bracalente G., Erez O., Dong Z., Hassan S.S., Yeo L., Yoon B.H., Chaiworapongsa T. Midtrimester amniotic fluid concentrations of interleukin-6 and interferon-gamma-inducible protein-10: evidence for heterogeneity of intra-amniotic inflammation and associations with spontaneous early (32 weeks) preterm delivery. J Perinat Med 2012; 40: 329–343.

15. Cherouny P.H., Pankuch G.A., Botti J.J. Occult intraamniotic infection at the time of midtrimester genetic amniocentesis: a reassessment. Infect Dis Obstet Gynecol 1994; 2: 136–139.

16. Han Y.W., Shen T., Chung P., Bubimtschi I.A., Bubimtschi C.C. Uncultivated bacteria as etiologic agents of intra-amniotic inflammation leading to preterm birth. J Clin Microbiol 2009; 47: 38–47.

17. Tita A.T., Andrews W.W. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clin Perinatol 2010; 37: 339–354.

18. Romero R., Chaemsaitong P., Korzeniewski S.J., Kusanovic J.P., Docheva N., Martinez-Varea A. et al. Clinical chorioamnionitis at term III: how well do clinical criteria perform in the identification of proven intra-amniotic infection? J Perinat Med 2016; 44: 23–32.

19. Collado M.C., Rautava S., Aakko J., Isolauri E., Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. Sci Rep 2016; 6: 23129

20. Дадаева Д.Г. Микробиота плаценты и ее роль в развитии амниотической инфекции. Журнал акушерства и женских болезней 2020; 69 (1): 81–86.

21. Каганова М.А., Спиридонова Н.В. Устройство для сбора околоплодных вод. Патент РФ 198 317 U1; 30.06.2020.
22. Болдырева М.Н., Липова Е.В., Алексеев Л.П., Витвицкая Ю.Г., Гуськова И.А. Характеристика биоты урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста методом ПЦР в реальном времени. Журнал акушерства и женских болезней. 2009; LVIII (6): 36–42.
23. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е., Айламазян Э.К. и др. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест «Фемофлор»): медицинская технология. М. 2011; 36.
24. Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е., Плотко Е.Э., Хаяутин Л.В. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? Акушерство и гинекология. 2011; 1: 57–65.
25. Ansbacher R., Boyson W.A., Morris J.A. Sterility of the uterine cavity. Am J Obstet Gynecol 1967; 99: 394–396.
26. Urushiyama D., Suda W., Obnishi E., Araki R., Kiyoshima Ch., Kurakazu M., Sanui A., Murata M., Nabeshima K., Yasunaga Sh., Saito Sh., Nomiya M., Hattori M., Miyamoto Sh., Hata K. Microbiome profile of the amniotic fluid as a predictive biomarker of perinatal outcome SCIENTIFIC Reports 2017; 7: 12171.
27. Solt I. The human microbiome and the great obstetrical syndromes: a new frontier in maternal-fetal medicine. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2015; 29: 165–175.
28. Parnell L.A., Briggs C.M., Cao B., Delannoy-Bruno O., Schrieffer A.E., Mysorekar I.U. Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibit spatially variable profiles. Sci Rep 2017; 7: 11200.
29. Steel J.H., Malatos S., Kennea N., Edwards A.D., Miles L., Duggan P. et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. Pediatr Res. 2005. 57: 404–411.
30. Combs C.A., Gravett M., Garite T.J. et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. Am J Obstet Gynecol 2014; 210 (2): 125.e1–125.e15.
31. Combs C.A., Garite T.J., Lapidus J.A. et al. Detection of microbial invasion of the amniotic cavity by analysis of cervicovaginal proteins in women with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol 2015; 212 (4): 482.e1–482.e12.
32. Collado M.C., Ceranda M., Bäuerl Ch., Vento M., Pérez-Martínez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. Gut Microbes 2012; 3 (4): 352–365.
33. Krieg N.R., Ludwig W., Whitman W., Hedlund B.P., Paster B.J., Staley J.T., Ward N., Brown D., Parte A. (Eds.) Bergey's Manual of Systematic Bacteriology 2010; 925.
34. Younes J.A., Lievens E., Hummelen R., van der Westen R., Reid G., Petrova M.I. Women and their microbes: the unexpected friendship. Trends Microbiol 2017; 26: 16–32.
35. Bagga R., Arora P. Genital Micro-Organisms in Pregnancy. Front. Public Health 2020; 8: 225.

REFERENCES

1. Biasucci G., Rubini M., Riboni S. et al. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. Early Hum Dev 2010; 86 (1): 13–15.
2. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial

microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (26): 11971–11975.

3. Zbu L., Luo F., Hu W. *et al.* Bacterial communities in the womb during healthy pregnancy. *Front Microbiol* 2018; 9: 2163.

4. Doyle R.M., Harris K., Kamiza S. *et al.* Bacterial communities found in placental tissues are associated with severe chorioamnionitis and adverse birth outcomes. *PLoS One* 2017; 12 (7): e0180167.

5. Parnell L.A., Briggs C.M., Cao B. *et al.* Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibit spatially variable profiles. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 11200.

6. Gomez-Arango L.F., Barrett H.L., McIntyre H.D. *et al.* Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 2860.

7. Leon L.J., Doyle R., Diez-Benavente E. *et al.* Enrichment of clinically relevant organisms in spontaneous preterm delivered placenta and reagent contamination across all clinical groups in a large UK pregnancy cohort. *Appl Environ Microbiol* 2018; 84 (14).

8. Prince A.L., Chu D.M., Seferovic M.D. *et al.* The perinatal microbiome and pregnancy: moving beyond the vaginal microbiome. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5 (6).

9. Kaganova M.A., Spiridonova N.V., Nesterenko S.A., Denisova N.G., Syresina S.V., Artyub Yu.A., Guryianova O.Yu. Analysis of the features of the labor and perinatal outcomes in isolated oligohydramnios. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhia*. 2019; 5–6: 39–43 (in Russian).

10. Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6: 237–265.

11. Rebbinder E.M., Lødrup K.C., Cathrine A.S., Angell I.L., Landrø L., Hilde K.,

Gaustad P., Rudi K. Is amniotic fluid of women with uncomplicated term pregnancies free of bacteria? *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219 (3): 289.e1–289.e12.

12. Lim E.S., Rodriguez C., Holtz L.R. Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community. *Microbiome* 2018; 6: 87.

13. Fernandez H., Montuclard B., Guibert M. Does intraamniotic infection in the early phase of the second trimester really exist? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1077–1078.

14. Gervasi M.T., Romero R., Bracalente G., Erez O., Dong Z., Hassan S.S., Yeo L., Yoon B.H., Chaiworapongsa T. Midtrimester amniotic fluid concentrations of interleukin-6 and interferon-gamma-inducible protein-10: evidence for heterogeneity of intra-amniotic inflammation and associations with spontaneous early (32 weeks) preterm delivery. *J Perinat Med* 2012; 40: 329–343.

15. Cherouny P.H., Pankuch G.A., Botti J.J. Occult intraamniotic infection at the time of midtrimester genetic amniocentesis: a reassessment. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1994; 2: 136–139.

16. Han Y.W., Shen T., Chung P., Buhimschi I.A., Buhimschi C.C. Uncultivated bacteria as etiologic agents of intra-amniotic inflammation leading to preterm birth. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 38–47.

17. Tita A.T., Andrews W.W. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010; 37: 339–354.

18. Romero R., Chaemsaitong P., Korzeniewski S.J., Kusanovic J.P., Docheva N., Martinez-Varea A. *et al.* Clinical chorioamnionitis at term III: how well do clinical criteria perform in the identification of proven intra-amniotic infection? *J Perinat Med*. 2016; 44: 23–32.

19. Collado M.C., Rautava S., Aakko J., Isolauri E., Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial

communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* 2016; 6: 23129.

20. Dadayeva D.G. Placental microbiota and its role in the development of intra-amniotic infection. *Journal of obstetrics and women's diseases* 2020; 69 (1): 81–86 (in Russian).

21. Kaganova M.A., Spiridonova N.V. Amniotic fluid collection device. Patent RU 198 317 U1; 2020 (in Russian)

22. Boldyreva M.N., Lipova E.V., Alekseyev L.P., Vitvitskaya Yu.G., Guskova I.A. Characterization of the biota of the urogenital tract in women at the reproductive age by real-time PCR. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2009; LVIII (6): 36–42 (in Russian).

23. Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Trofimov D.Yu., Donnikov A.E., Aylamazyan E.K. *i soavt.* Application of the real-time polymerase chain reaction method to assess the microbiocenosis of womens' urogenital tract (femoflor test): medical technology. Moscow 2011. 36 (in Russian).

24. Voroshilina E.S., Tumbinskaya L.V., Donnikov A.E., Plotko E.E., Khayutin L.V. Vaginal biocenosis in terms of quantitative polymerase chain reaction: what is the norm? *Akusherstvo i ginekologiya* 2011; 1: 57–65 (in Russian).

25. Ansbacher R., Boyson W.A., Morris J.A. Sterility of the uterine cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 99: 394–396.

26. Urushiyama D., Suda W., Obnishi E., Araki R., Kiyoshima Ch., Kurakazu M., Sanui A., Murata M., Nabeshima K., Yasunaga Sh., Saito Sh., Nomiya M., Hattori M., Miyamoto Sh., Hata K. Microbiome profile of the amniotic fluid as a predictive biomarker of perinatal outcome. *SCIENTIFIC Reports* 2017; 7: 12171.

27. Solt I. The human microbiome and the great obstetrical syndromes: a new frontier in maternal-fetal medicine. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29: 165–175.

28. Parnell L.A., Briggs C.M., Cao B., Delannoy-Bruno O., Schrieffer A.E., Mysorekar I.U. Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibit spatially variable profiles. *Sci Rep* 2017; 7: 11200.

29. Steel J.H., Malatos S., Kennea N., Edwards A.D., Miles L., Duggan P. et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res* 2005; 57: 404–411.

30. Combs C.A., Gravett M., Garite T.J. et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 210 (2): 125.e1–125.e15.

31. Combs C.A., Garite T.J., Lapidus J.A. et al. Detection of microbial invasion of the amniotic cavity by analysis of cervicovaginal proteins in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212 (4): 482.e1–482.e12.

32. Collado M.C., Ceranda M., Baüerl Ch., Vento M., Pérez-Martínez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes*. 2012; 3 (4): 352–365.

33. Krieg N.R., Ludwig W., Whitman W., Hedlund B.P., Paster B.J., Staley J.T., Ward N., Brown, D., Parte A. (Eds.) *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* 2010; 925.

34. Younes J.A., Lievens E., Hummelen R., van der Westen R., Reid G., Petrova M.I. Women and their microbes: the unexpected friendship. *Trends Microbiol* 2017; 26: 16–32.

35. Bagga R., Arora P. Genital Microorganisms in Pregnancy. *Front. Public Health* 2020; 8: 225.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 27.09.2020

УДК 61.618.3-06:519.22

DOI: 10.17816/pmj37625-32

ПОСТРОЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ И АНАЛИЗА ФАКТОРОВ РИСКА ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Т.П. Шевлюкова, Н.Б. Чабанова, А.А. Ермакова, П.А. Ермакова*

Тюменский государственный медицинский университет, Россия

CONSTRUCTION OF INTEGRAL INDEX FOR COMPREHENSIVE ASSESSMENT AND ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR LOWER LIMB VARICOSE VEINS DURING PREGNANCY

T.P. Shevlyukova, N.B. Chabanova, A.A., Ermakova, P.A. Ermakova*

Tyumen State Medical University, Russian Federation

Цель. Построить модель интегрального показателя комплексной оценки факторов риска варикозного расширения вен и оценить влияние беременности на возникновение хронических заболеваний вен. Варикозное расширение вен и хроническая венозная недостаточность – одни из самых распространенных недугов человечества. Данная патология при беременности имеет отчетливую картину, которая сильно отличается от варикозного расширения вен у небеременных.

Материалы и методы. Осуществлен анализ 1974 индивидуальных карт беременных и родильниц в период 2016–2019 гг. на базе ГБУЗ ТО «Родильный дом № 2». Из них 456 карт с диагнозом варикозной болезни вен нижних конечностей. В работе использовался статистический анализ и интегральные показатели.

Результаты. Выделены диапазоны риска: малый риск (благоприятный прогноз) – 0,44–0,85; средний риск (возможен благоприятный прогноз) – 0,86–1,28; высокий риск (неблагоприятный прогноз) – 1,29–2,13. Количество беременностей для женщин не является неблагоприятным прогнозом. Длительные статические нагрузки – неблагоприятный прогноз (1,34–1,43); семейная предрасположенность – неблагоприятный прогноз (1,66); подъем тяжестей в зависимости от количества грамм (1000 – благоприятный признак; 5000–10 000 неблагоприятный (1,21–1,870)); ношение тесной одежды не является неблагоприятным прогнозом (0,88); гиподинамия – средний риск (1,14); рацион питания является малым и средним риском (0,75–0,95); ожирение – высокий риск (1,24–2,15).

© Шевлюкова Т.П., Чабанова Н.Б., Ермакова А.А., Ермакова П.А., 2020

тел. +7 922 394 28 08

e-mail: tata21.01@mail.ru

[Шевлюкова Т.П. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии; Чабанова Н.Б. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии; Ермакова А.А. – студентка лечебного факультета; Ермакова П.А. – студентка лечебного факультета].

© Shevlyukova, T.P., Chabanova N.B., Ermakova A.A., Ermakova P.A., 2020

tel. +7 922 394 28 08

e-mail: tata21.01@mail.ru

[Shevlyukova, T. P. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology; Chabanova, N.B. – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology; Ermakova A.A. – student, Medical Faculty; Ermakova P.A. – student, Medical Faculty].

Выводы. Полученные результаты позволили выявить наиболее значимые факторы риска варикозного расширения вен в период беременности. Показатели среднего и высокого риска – длительные статические нагрузки, семейная предрасположенность, подъем тяжестей, гиподинамия, рацион питания и ожирение – влияют на развитие варикозного расширения вен. Есть возможность оценить прогноз для беременных женщин проспективно и создать комплекс мероприятий для снижения рисков хронического заболевания вен, учитывающие индивидуальные особенности пациенток.

Ключевые слова. Варикозная болезнь, беременность, факторы риска

Objective. To develop a model of an integral index for complex assessment of varicose vein risk factors and estimate the influence of pregnancy on the occurrence of chronic vein diseases. Varicose veins (VV) and chronic venous insufficiency are one of the most widespread human diseases. This pathology in pregnancy has a clear picture, which is quite different from varicose veins in non-pregnant women.

Materials and methods. Analysis of 1974 individual medical cards of pregnant women and puerperas of Maternity Hospital № 2 for the period of 2016–2019 was carried out. Out of them, 456 cards had a diagnosis of varicose veins of the lower limbs. The method was based on statistical analysis and integral indices.

Results. The following risk diapasons were determined: low risk (favorable prognosis) – 0.44–0.85; medium risk (favorable prognosis is possible) – 0.86–1.28; high risk (unfavorable prognosis) – 1.29–2.13. The quantity of pregnancies is not an unfavorable prognosis for women. Long statistical loads give unfavorable prognosis (1.34–1.43); family predisposition is an unfavorable prognosis (1.66); lifting loads depending on the quantity in grams (1000 – favorable sign; 5000–10 000 – unfavorable (1.21–1.870)); wearing tight clothes is not an unfavorable prognosis (0.88); hypodynamia – medium risk (1.14); diet – low and medium risk (0.75–0.95), obesity – high risk (1.24–2.15).

Conclusions. The obtained results permitted to detect the most significant risk factors for varicose veins during pregnancy. Medium and high-risk indices are the following: long statistical loads, family predisposition, lifting loads, hypodynamia, diet and obesity. They influence the development of varicose veins. There is a possibility to present a prospective prognosis for pregnant women and develop a complex of measures to decrease risks for chronic vein diseases taking into account individual features of patients.

Keywords. Varicose disease, pregnancy, risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Варикозное расширение вен (ВРВ) и хроническая венозная недостаточность – одни из самых распространенных недугов человечества. Врачи часто сталкиваются с ВРВ и его осложнениями. [1] Данная патология при беременности имеет отчетливую картину, которая сильно отличается от варикозного расширения вен у небеременных. ВРВ обычно появляется в первом триместре беременности и постепенно прогрессирует до последнего. Хроническая венозная недостаточность может быть односторонней или распространяться на всю или частичную поверхность бедер и ног [2, 3].

Предполагается, что беременность является одним из основных факторов, способствующих увеличению числа случаев варикозного расширения вен у женщин, что, в свою очередь, может привести к венозной недостаточности и отекам ног [4, 5]. Наиболее частым признаком ВРВ и отека является сильная боль, а также ночные судороги, онемение, покалывание; может присутствовать ощущение тяжести в ногах, болезненности. При беременности хронические заболевания вен диагностируются более чем у 30–35 % беременных женщин [6].

К основополагающим факторам риска ХЗВ относят:

1) наследственную предрасположенность;

- 2) длительные физические нагрузки;
- 3) травмы таза и нижних конечностей;
- 4) беременность, роды и послеродовой период;
- 5) воспалительные заболевания органов малого таза;
- 6) ожирение [7].

Важность периода беременности подчеркивается тем фактом, что 65 % женщин впервые обратились за медицинской помощью во время беременности, и варикозное расширение вен было диагностировано случайно [8, 9].

Цели исследования – построить модель интегрального показателя комплексной оценки факторов риска ВРВ и оценить влияние беременности на возникновение хронических заболеваний вен.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Осуществлен анализ 1974 индивидуальных карт беременных и родильниц в период 2016–2019 гг. на базе ГБУЗ ТО «Родильный дом № 2». Из них 456 карт женщин, которым был выставлен диагноз варикозной болезни вен нижних конечностей. В работе использовался статистический анализ и интегральные показатели. Для расчетов применялась программа IBM SPSS Statistics 22, электронные таблицы Microsoft Excel 2019. Для оценки прогностической значимости интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку риска, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Для осуществления комплексной оценки риска варикозного расширения вен отобрана группа факторов риска, участвующих в про-

гнозе. На момент начала обследования производилась оценка характеристик пациенток, каждая из которых представлялась в виде уровней или классов. Фактор «Количество беременностей» при оценке риска неблагоприятного исхода туберкулеза может быть представлен в виде трех уровней: 1) первая беременность; 2) вторая беременность; 3) третья и последующая беременности. Фактор «Социальный статус беременных» может быть представлен классами: 1) длительные статические нагрузки; 2) снижение в рационе питания сырых овощей и фруктов; 3) подъем тяжестей; 4) гиподинамия; 5) семейная предрасположенность; 6) ожирение. Для каждого j -го уровня (класса) i -го фактора риска рассчитывается относительная частота ω_j , характеризующая риск развития неблагоприятного исхода лечения для данного уровня фактора.

Одним из факторов является варикозное расширение вен нижних конечностей. В рассматриваемой группе больных 456 пациенток имели данную форму патологии, у 23 лечение было неэффективным. Следовательно, риск неблагоприятного исхода лечения для пациенток будет равен $\omega_j = 23/456 = 0,05$ [10, 11].

Величина ω_0 характеризует относительную частоту неблагоприятного исхода лечения всей рассматриваемой группы беременных, данная группа называется – нормирующий показатель. При расчете $\omega_0 = 24/456 = 0,053$ – относительная частота исхода лечения.

После вычисления относительной частоты для всех уровней риска производится расчет величины $N_{\bar{j}} = \frac{\omega_j}{\omega_0}$, где $N_{\bar{j}}$ – нормированный интенсивный показатель (НИП) [12].

Оценка факторов риска варикозного расширения вен нижних конечностей

Фактор риска	Градация фактора риска	ω_{ij}	Значение НИП	Относительный риск R	Прогностический коэффициент x
Количество беременностей	1	0,47	0,996	1,3871	1,003
	2	0,56	1,563		6,324
	3 и более	0,99	1,602		11,988
Длительные статистические нагрузки	Бег	1,34	1,983	2,1315	5,322
	Активные фитнес-тренировки	1,43	2,654		21,766
Семейная предрасположенность	–	1,66	2,753	1,6584	11,0092
Подъем тяжестей	3000 г	0,94	0,763	1,2193	1,022
	5000 г	1,21	1,332		5,099
	10000 и более г	1,87	1,563		13,589
Ношение тесной одежды	–	0,88	0,887	0,8901	2,4453
Гиподинамия	–	1,14	0,345	0,6542	7,4321
Рацион питания	↓ Сырых овощей	0,75	0,221	0,6215	1,3324
	↓ Сырых фруктов	0,95	1,022		3,6543
Ожирение (ИМТ)	25–30	1,24	1,008	2,1092	12,3566
	30–35	1,33	1,457		14,4439
	35–40	2,0	2,003		18,3450
	40 и более	2,15	2,145		21,3420

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; НИП – нормированный интенсивный показатель.

Различные факторы риска варикозного расширения вен оказывают неодинаковое влияние на течение беременности. Следовательно, необходим расчет весовых коэффициентов, в качестве которых предлагается использование формулы относительного риска [13, 14].

Существует определенный алгоритм: для каждого i -го фактора из рассматриваемых групп определяют максимальный и минимальный нормированный интенсивный показатель – $N_i^{\max}$ и $N_i^{\min}$.

Относительный риск данного фактора определяется по формуле

$$R_i = \frac{N_i^{\max}}{N_i^{\min}},$$

$$N_i^{\max} = 1,86, \text{ когда } N_i^{\min} = 0,49.$$

Относительный риск будет равен

$$R = \frac{1,46}{0,49} \approx 2,97.$$

Чем больше дифференцирующая способность у факторов риска, тем больше данный весовой коэффициент соответствует комплексной оценке.

Если максимальные значения максимального и минимально интенсивных показателей ($N_i^{\max}$ и $N_i^{\min}$) одинаковы, то фактор не обладает дифференцирующей способностью и соответствующий $R_i = 1$.

Учитывая факторы риска (весовые) и оценку нормированного интенсивного по-

казателя для каждого k -го пациента, высчитаем интегральный показатель, который характеризует комплексную оценку риска возможности наступления неэффективного исхода:

$$Risk^k = \sum_{i=1}^n R_i \cdot N_i^k = \sum_{i=1}^n M_i^k,$$

где N_i^k – значение НИП по i -му фактору для k -го пациента; M_i^k – прогностическая составляющая i -го фактора риска для k -й беременной.

Для определения возможного диапазона изменения интегрального риска для каждого учитывающего фактора фиксируются уровни с минимальной $M_i^{\min}$ прогностической и максимальной прогностической $M_i^{\max}$ [15–17].

Границы верхнего и нижнего интегрального риска:

$$A = \sum_{i=1}^n M_i^{\min} \text{ – верхний риск;}$$

$$B = \sum_{i=1}^n M_i^{\max} \text{ – нижний риск [16, 17].}$$

При расчете верхнего (А) и нижнего (В) интегрального риска получаем исходные данные:

– длительные статические нагрузки (А = 27,765; В = 78,432);

– семейная предрасположенность (А = 67,542; В = 83,189);

– подъем тяжестей (А = 45,332; В = 57,478);

– ношение тесной одежды (А = 21,544; В = 27,389);

– гиподинамия (А = 56,998; В = 65,176);

– снижение в рационе сырых овощей и фруктов (А = 77,156; В = 81,644);

– ожирение (А = 12,234; В = 19,322).

Диапазон изменения интегрального риска:

– длительные статические нагрузки (А = 27,765; В = 78,432) – [21,8; 78,4];

– семейная предрасположенность (А = 67,542; В = 83,189) – [67,5; 83,2];

– подъем тяжестей (А = 45,332; В = 57,478) – [45,3; 57,5];

– ношение тесной одежды (А = 21,544; В = 27,389) – [21,6; 27,4];

– гиподинамия (А = 56,998; В = 65,176) – [56,9; 65,8];

– снижение в рационе сырых овощей и фруктов (А = 77,156; В = 81,644) – [77,2; 81,7];

– ожирение (А = 12,234; В = 19,322) – [12,2; 19,3].

Далее рассчитывается величина, равная сумме показателей относительного риска по формуле

$$C = \sum_{i=1}^n R_i,$$

$$C = 47,02.$$

Исходные данные для проведения комплексной оценки факторов риска варикозного расширения вен нижних конечностей во время беременности приведены в таблице. Далее были выделены диапазоны риска: малый риск (благоприятный прогноз) – 0,44–0,85; средний риск (возможен благоприятный прогноз) – 0,86–1,28; высокий риск (неблагоприятный прогноз) – 1,29–2,13.

Таким образом, количество беременностей для женщин не является неблагоприятным признаком, в отличие от таких факторов риска, как: длительные статические нагрузки (неблагоприятный исход; 1,34–1,43); семейная предрасположенность (неблагоприятным признаком во время беременности; 1,66); подъем тяжестей в зависимости от количества грамм (1000 г – благоприятный признак; 5000–10 000 г является неблагоприятным прогнозом, ведущим к развитию

ВРВ; 1,21–1,87); ношение тесной одежды не является неблагоприятным признаком для развития ВРВ (0,88); гиподинамия – средний риск (1,14); рацион питания является малым и средним риском развития ВРВ (0,75–0,95); ожирение является высоким риском развития ВРВ (1,24–2,15).

Выводы

1. Полученные результаты позволили выявить наиболее значимые факторы риска варикозного расширения вен в период беременности.

2. Показатели среднего и высокого риска – длительные статические нагрузки, семейная предрасположенность, подъем тяжестей, гиподинамия, рацион питания и ожирение – влияют на развитие варикозного расширения вен.

3. Есть возможность оценить прогноз для беременных женщин проспективно и создать комплекс мероприятий для снижения рисков хронического заболевания вен, учитывающий индивидуальные особенности пациенток.

Библиографический список

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен нижних конечностей (третья редакция). Флебология 2018; 3: 146–240.

2. *Kiran Shankar H.* Clinical study of varicose veins of lower limbs. International Surgery Journal 2017; 4: 633.

3. *Иванов Е.В., Шевлюкова Т.П., Вальц И.А., Абукеримова А.К., Леонова С.М.* Сосудистая патология вен у женщин в период гестации. Университетская медицина Урала 2018; 4 (15): 10–12.

4. *Богачев В.Ю., Еришов П.В.* Профиль российского пациента с хроническим заболеванием вен. Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия 2015; 1–2: 13–19.

5. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа 2018; 1200.

6. *Rojas Valenciano LP. et al.* Generalities regarding varicose veins in lower limbs and their treatment during pregnancy: a narrative review. Enfermería Actual de Costa Rica 2018; 35: 144–158.

7. *Богачев В.Ю., Лобанов В.Н., Дженина О.В.* Консервативное лечение хронических заболеваний вен. Обсуждаем новые Рекомендации Европейского общества сосудистых хирургов. Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия 2016; 1–2: 25–28.

8. *Иванов Е.В., Низамов Ф.Х., Михайлова А.В.* Течение беременности и родов у женщин, страдающих варикозной болезнью нижних конечностей. Медицинская наука и образование Урала 2012; 71 (3–2): 5–7.

9. *Aly S.G. et al.* Varicose Veins: Prevalence and Associated Risk Factors among Women of Childbearing Age Attending a Primary Health Care Unit in Cairo. Egypt 2020; 4 (1): 58–76.

10. *Макарова Е.Л., Олина А.А., Падруль М.М.* Оценка факторов риска развития избыточной массы тела и ожирения у женщин репродуктивного возраста. Анализ риска здоровью 2020; 2: 38–46.

11. *Камилова М.Я., Касымова Ш.С.* Перинатальные исходы у беременных с различными проявлениями варикозной болезни. Вестник Академии медицинских наук Таджикистана 2017; 1(21): 43–46.

12. *Макарова Е.Л., Падруль М.М.* Ожирение и гиповитаминоз D₃ как фактор риска

возникновения послеродовых осложнений. Пермский медицинский журнал 2019; 36 (5): 5–10.

13. *Rodríguez-Nora B, Álvarez-Silvares E.* Actualización del tratamiento de la insuficiencia venosa en la gestación. *Semergen* 2018; 44 (4): 262–269.

14. *Марицоева М.М., Садриев О.Н., Калмыков Е.Л., Султанов Д.Д., Бобджонова О.Б.* Течение родов у женщин с варикозной болезнью. *Российский медедикко-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова* 2017; 1: 97–102.

15. *DePopas E., Brown M.* Women's Health: Varicose Veins and Lower Extremity Venous Insufficiency. *Seminars in interventional radiology*. – Thieme Medical Publishers 2018; 35 (1): 56.

16. *Бурлева Е.П., Обоскалова Т.А., Лецинская А.Ю., Онохина М.Е., Коваленко Е.Г.* Опыт мультидисциплинарного ведения беременных с венозными тромбозами. *Уральский медицинский журнал* 2020; 6 (189): 26–33.

17. *Марицоева М.М., Нетьматзода О., Султанов Д.Д., Назирова Г.Об., Исмадова У.С., Бобджонова О.Б.* Течение беременности у женщин с варикозной болезнью. *Вестник Авиценны* 2017; 2: 142–146.

REFERENCES

1. Russian clinical recommendations for the diagnosis and treatment of chronic vein diseases of the lower extremities (third edition). *Flebologija* 2018; 3: 146–240 (in Russian).

2. *Kiran Shankar H.* Clinical study of varicose veins of lower limbs. *International Surgery Journal* 2017; 4: 633.

3. *Ivanov E.V., Shevljukova T.P., Val'c I.A., Abukerimova A.K., Leonova S.M.* Vascular pathology of veins in women during gestation.

Universitetskaja medicina Urala 2018; 4 (15): 10–12 (in Russian).

4. *Bogachev V.Ju., Ersbov P.V.* Profile of a Russian patient with chronic vein disease. *Stacionarozameshbajushbie tehnologii: ambulatornaja birurgija* 2015; 1–2: 13–19 (in Russian).

5. *Obstetrics: national guidance.* Pod red. Je. K. Ajlamazjana, V.I. Kulakova, V.E. Radzinskogo, G.M. Savel'evoj. Moscow GJeOTAR-Media 2018; 1200 (in Russian).

6. *Rojas Valenciano L.P. et al.* Generalities regarding varicose veins in lower limbs and their treatment during pregnancy: a narrative review. *Enfermeria Actual de Costa Rica* 2018; 35: 144–158.

7. *Bogachev V.Ju., Lobanov V.N., Dzhenina O.V.* Conservative treatment of chronic vein disease. We discuss the new Recommendations of the European Society of Vascular Surgeons. *Stacionarozameshbajushbie tehnologii: Ambulatornaja birurgija* 2016; 1–2: 25–28 (in Russian).

8. *Ivanov E.V., Nizamov F.H., Mibajlova A.V.* Pregnancy and childbirth in women suffering from lower extremity varicose veins. *Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala* 2012; 3–2 (71): 5–7 (in Russian)

9. *Aly S.G. et al.* Varicose Veins: Prevalence and Associated Risk Factors among Women of Childbearing Age Attending a Primary Health Care Unit in Cairo. *Egypt* 2020; 4 (1): 58–76.

10. *Makarova E.L., Olina A.A., Padrul' M.M.* Assessment of risk factors for the development of overweight and obesity in women of reproductive age. *Analiz riska zdorov'ju* 2020; 2: 38–46 (in Russian).

11. *Kamilova M.Ja., Kasymova Sh.S.* Perinatal outcomes in pregnant women with different manifestations of varicose disease. *Vestnik Akademii medicinskih nauk Tadzhibikistana* 2017; 1 (21): 43–46 (in Russian).

12. Makarova E.L., Padrul' M.M. Obesity and hypovitaminosis of D₃ as risk factor of emergence of postnatal complications. *Permskij medicinskij zhurnal* 2019; 36 (5): 5–10 (in Russian).

13. Rodríguez-Nora B, Álvarez-Silvares E. Actualización del tratamiento de la insuficiencia venosa en la gestación [An update on the treatment of venous insufficiency in pregnancy]. *Semergen* 2018; 44 (4): 262–269.

14. Marizoeva M.M., Sadriev O.N., Kalmykov E.L., Sultanov D.D., Bobdzhonova O.B. Course of delivery in women with varicose veins. *Ros. med.-biol. vestn. im. akad. I.P. Pavlova* 2017; 1: 97–102 (in Russian).

15. DePopas E., Brown M. Women's Health: Varicose Veins and Lower Extremity Venous Insufficiency: Seminars in interventional radiology. *Thieme Medical Publishers* 2018; 35 (1): 56.

16. Burleva E.P., Oboskalova T.A., Lesbhinskaja A.Ju., Onobina M.E., Kovalenko E.G. Experience in multidisciplinary management of pregnant women with venous thrombosis. *Ural'skij medicinskij zhurnal* 2020; 6 (189): 26–33 (in Russian).

17. Marizoeva M.M., Ne#matzoda O., Sultanov D.D., Nazirova G.O., Ismatova U.S., Bobdzhonova O. B. Pregnancy course in women with varicose veins. *Vestnik Avicenny* 2017; 2: 142–146 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 09.10.2020

УДК 616.12-089.168-06-022.7

DOI: 10.17816/pmj37633-41

ВИДОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДОМИНАНТНЫХ ВИДОВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПОСТСТЕРНОТОМИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В КАРДИОХИРУРГИИ

А.В. Касатов^{1,2}, Э.С. Горовиц^{1*}

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

²Пермская краевая клиническая больница, Россия

SPECIES DIVERSITY AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF DOMINANT SPECIES OF CAUSATIVE AGENTS OF POSTSTERNOTOMIC INFECTIOUS COMPLICATIONS IN CARDIAC SURGERY

A.V. Kasatov^{1,2}, E.S. Gorovits^{1*}

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Perm Regional Clinical Hospital, Russian Federation

Цель. Изучение микробного состава и биологических свойств доминантных видов возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений после кардиохирургических вмешательств. Инфекционно-воспалительные осложнения, развивающиеся после кардиохирургических вмешательств со стернальным доступом, такие как остеомиелит грудины и ребер, стерномедиастинит, являются тяжелыми жизнеугрожаемыми состояниями.

Материалы и методы. Выполнено бактериологическое исследование отделяемого стеральной раны 178 пациентов с различными инфекционно-воспалительными осложнениями после стернотомических операций на открытом сердце. Изучены биологические свойства изолятов.

Результаты. Выделено 242 штамма микроорганизмов, относящихся к различным таксонам. Превалировали грамположительные бактерии, в частности, *S. aureus* и *S. epidermidis*. Из грамотрицательных бакте-

© Касатов А.В., Горовиц Э.С., 2020

тел. +7 (342) 236 44 85

e-mail: eduard.gorovitz@mail.ru

[Касатов А.В. – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, главный врач; Горовиц Э.С. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии].

© Kasatov A.V., Gorovits E.S., 2020

tel. +7 (342) 236 44 85

e-mail: eduard.gorovitz@mail.ru

[Kasatov A.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Hospital Surgery, Head Physician; Gorovits E.S. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of Department of Microbiology and Virology].

рий преобладали *P. aeruginosa* и *E. coli*. Все изоляты *S. aureus* и *P. aeruginosa* обладали различными факторами вирулентности и персистенции, в том числе способностью к биопленкообразованию. Карбапенемы проявляли наибольшую бактерицидную активность в отношении штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

Выводы. Полученные данные позволяют оптимизировать предоперационную подготовку кардиохирургических пациентов.

Ключевые слова. Микроорганизмы, биологические свойства, инфекционно-воспалительные осложнения, кардиохирургия.

Objective. To study the microbial and biological properties of the dominant species of causative agents of infectious and inflammatory complications after cardiac surgery. Infectious and inflammatory complications (IIC) developing after cardiac surgery with sternal approach such as thoracic and rib osteomyelitis, sterno-mediastinitis are severe life threatening states.

Materials and methods. Bacteriological study of the sternal wound discharge from 178 patients with different infectious and inflammatory complications after sternotomic open-heart surgeries was conducted. Biological properties of isolates were investigated.

Results. There were detected 242 strains of microorganisms referring to different taxons. Gram-positive bacteria, in particular, *S. aureus* and *S. epidermidis* prevailed. Out of gram-negative bacteria, prevailed *P. aeruginosa* and *E. coli*. All isolates *S. aureus* and *P. aeruginosa* possessed different factors of virulence and persistence including ability to biofilm formation. Carbapenems displayed the greatest bactericidal activity in relation to *S. aureus* and *P. aeruginosa*.

Conclusions. The obtained data permit to optimize the preoperative preparation of cardiac surgery patients.

Keywords. Microorganisms, biological properties, infectious and inflammatory complications, cardiac surgery.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционно-воспалительные осложнения (ИВО), развивающиеся после кардиохирургических вмешательств со стернальным доступом, такие как остеомиелит грудины и ребер, стерномедиастинит, являются тяжелыми жизнеугрожаемыми состояниями [1]. По оценкам различных исследователей они возникают в 0,3–9 % случаев [2, 3]. Вместе с тем с увеличением количества операций на открытом сердце их количество будет нарастать [4].

Известно, что этиологическими агентами ИВО, как с поверхностным, так и глубоким поражением тканей, может быть широкий спектр микроорганизмов – представителей различных таксономических групп [5–7]. Из грампозитивных бактерий это прежде всего бактерии рода *Staphylococcus* с до-

минированием *S. aureus* и *S. epidermidis*. На их долю приходится до 70–80 % всех ИВО у кардиохирургических пациентов [6]. Из других грамположительных микроорганизмов имеют значение бактерии родов *Enterococcus spp.* и *Streptococcus spp.*, но эти микроорганизмы изолируют из стеральной раны существенно реже [5]. Среди грамотрицательных бактерий преобладают представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*), а также неферментирующие бактерии (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*) [7, 8].

Анализируя вопросы этиологии ИВО, большинство клиницистов, как правило, ограничиваются лишь констатацией факта обнаружения тех или иных этиопатогенов, изучение их биологических свойств остается вне внимания исследователей. В то же время наличие определенных факторов вирулент-

ности и персистенции у изолированных из области хирургического вмешательства микроорганизмов, их антибиотикочувствительности в значительной мере определяют тяжесть и особенности течения патологического процесса.

Цель исследования – изучение микробного состава и биологических свойств доминантных видов возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений у кардиохирургических пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено бактериологическое обследование 178 пациентов с различными клиническими формами ИВО, развившимися после кардиохирургических вмешательств со срединной стернотомией, в том числе 36 пациентов с диагнозом стерномедиастинита, 80 – остеомиелита грудины и ребер, 62 – нестабильности грудины. В качестве материала для исследования использовали отделяемое стеральной раны. Взятие, транспортировку и посев исследуемого материала проводили в соответствии с положениями приказа МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г. Изолированные бактериальные культуры идентифицировали до вида на основании исследования морфологических, тинкториальных и биохимических свойств, используя соответствующие тест-системы (производства «ЭРБА-ЛАХЕМА», Чехия) «Стафи-», «Стрепто-», «Энтеро-», «Эн-Кокус-» и «Неферм-тесты 24». Для учета результатов применяли баканализатор фирмы ERMOLABS STEM (Финляндия) и Multiskan-Ascent с компьютерной программой «Микроб-автомат», позволяющей проводить автоматическое считывание полученных данных. Наличие фактора вирулентности у выделен-

ных из области хирургического вмешательства культур стафилококков и псевдомонад определяли традиционными методами. Для оценки факторов персистенции у штаммов стафилококков (антикомплементарной, антилизозимной, антилактоферриновой активностей и способности к биопленкообразованию) использовали рекомендации О.В. Бухарина [9] и И.А. Шагинян с соавт. [10]. Биопленкообразование штаммов псевдомонад изучали по O. Toole et al. [11]. Чувствительность изолированных культур стафилококков и псевдомонад к антибактериальным препаратам изучали диско-диффузионным методом в соответствии с МУК 4.2.12 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», утвержденными главным государственным санитарным врачом РФ. В качестве тестируемых использовали антибактериальные препараты основных групп, рекомендованным этим документом. Для стафилококков – беталактамы (оксацилин), аминогликозиды (гентамицин), линкозамиды (линкомицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин), карбапенемы (имипенем) и ванкомицин. Штаммы псевдомонад тестировали в отношении цефалоспоринов третьего поколения (цефтазидим), карбапенемов (меропенем и имипенем), фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин), аминогликозидов (гентамицин, амикацин), полимиксинов (полимиксин В).

Статистический анализ полученных результатов выполняли с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Полученные количественные параметры приведены в виде средних арифметических величин и их ошибки ($M \pm m$). Оценку достоверности различий сравниваемых показателей проводили, используя непараметрический критерий χ^2 . Различия считали значимыми при

$p < 0,05$. При анализе корреляционной связи полученных данных определяли коэффициент ранговой корреляции r по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из области хирургического вмешательства у 96 % пациентов из 178 обследованных с ИВО были выделены микроорганизмы: всего из стеральной раны изолировано 242 штамма грамположительных и грамотрицательных бактерий, представителей различных таксонов, а также грибы рода *Candida* (табл. 1).

Таблица 1

Видовой спектр и частота выделения микроорганизмов из отделяемого стеральной раны

Микроорганизм	Количество выделенных штаммов	
	абс.	%
<i>S. aureus</i>	73	30,17
<i>S. epidermidis</i>	51	21,07
<i>S. saprophyticus</i>	8	3,31
<i>S. haemolyticus</i>	7	2,89
<i>S. warneri</i>	7	2,89
<i>S. hominis</i>	5	2,067
<i>Str. viridans</i>	3	1,24
<i>E. coli</i>	23	9,50
<i>K. pneumoniae</i>	19	7,85
<i>E. cloacae</i>	2	0,83
<i>C. freundii</i>	1	0,41
<i>P. aeruginosa</i>	28	11,57
<i>A. baumannii</i>	1	0,41
<i>Enterococcus faecium</i>	8	3,31
<i>Candida, spp</i>	6	2,48
Всего	242	100

Как свидетельствуют данные, представленные в табл. 1, бактерии рода *Staphylococcus* инфицировали область хирургического вмешательства существенно чаще. Их спектр характеризовался широким видовым

разнообразием. Выделено шесть видов этих микроорганизмов. Доминировали *S. aureus* и *S. epidermidis* – 30,17 и 21,07 % соответственно от общего числа изолированных культур. О ведущей роли этих микроорганизмов в этиологии постстернотомических ИВО в кардиохирургии сообщают и другие исследователи [6]. Что касается грамотрицательных бактерий, то превалировали представители семейства *Enterobacteriaceae* – *E. coli* в 9,50 % и *Klebsiella spp.* в 7,85 % из общего количества выделенных культур. Следует отметить и достаточно высокую долю случаев контаминации стеральной раны штаммами *P. aeruginosa* – 11,75 %. Остальные виды микроорганизмов, в том числе грибы рода *Candida spp.*, высевали из области хирургического вмешательства в единичных случаях. У 28 % обследованных пациентов из раневого отделяемого изолировали бактериальные ассоциации, как правило, они были представлены двумя сочленами, одним из которых являлись стафилококки.

Таким образом, при бактериологическом обследовании 178 пациентов с различными клиническими формами ИВО, возникшими после кардиохирургических вмешательств со стеральным доступом, более чем в половине случаев из области хирургического вмешательства были выделены культуры *S. aureus* и *S. epidermidis*. Из грамотрицательных бактерий чаще изолировали штаммы *E. coli* и *P. aeruginosa*. Анализируя результаты, следует подчеркнуть, что выделенные из стеральной раны при ИВО у кардиохирургических пациентов микроорганизмы, это, по существу, те же основные этиопатогены нозокомиальных инфекций различной локализации, регистрируемых в хирургических стационарах. Их принято обозначать аббревиатурой ЕСКАРЕ, что

Таблица 2

**Факторы вирулентности и персистенции бактерий рода *Staphylococcus*,
выделенных из отделяемого стеральной раны**

Микроорганизм	Количество штаммов, обладающих факторами, %						
	вирулентности			персистенции			
	Гемолизин	Лецитиназа	ДНК-аза	АЛА	АКА	АЛФА	БПО
<i>S. aureus</i>	100,0 ± 10,43	100,0 ± 10,43	94,40 ± 9,84	20,50 ± 2,14	100,0 ± 10,43	94,40 ± 9,84	94,40 ± 9,84
КОС	93,60 ± 9,76	19,1 ± 1,99	6,40 ± 0,67	81,00 ± 8,44	44,70 ± 4,66	97,90 ± 10,21	87,20 ± 9,84
Достоверность различий <i>p</i>	> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: АЛА – антилизосимная активность; АКА – антикомплемментарная активность; АЛФА – антилактоферриновая активность; БПО – биопленкообразование.

означает *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *E. cloacae* [12], причем их спектр последние 30 лет практически не меняется [13].

Принимая во внимание, что культуры *S. aureus*, *S. epidermidis*, а также *P. aeruginosa* являются доминантными этиопатогенами ИВО у обследованных пациентов, были изучены их основные биологические свойства, в частности, наличие и спектр факторов вирулентности, персистенции и антибиотикочувствительности именно у данных микроорганизмов.

Всего из области хирургического вмешательства был изолирован 151 штамм бактерий рода *Staphylococcus*, в том числе, 73 культуры *S. aureus* и 78 коагулазоотрицательных стафилококков (КОС), 51 из них – *S. epidermidis*. Результаты изучения факторов вирулентности и персистенции у них суммированы в табл. 2.

Из представленных данных следует, что штаммам *S. aureus* достоверно чаще, чем представителям КОС были присущи те или иные ферменты патогенности. Особенно значимы были эти различия в отношении лецитиназной и ДНК-азной активности.

Практически все изоляты *S. aureus*, в отличие от штаммов КОС, обладали этими признаками. Иные закономерности констатировали при сравнительном анализе факторов персистенции у изучаемых культур. Независимо от видовой принадлежности, подавляющее большинство исследованных культур обладали определенным набором факторов персистенции. При этом частота встречаемости АЛФА и способности к биопленкообразованию (БПО) у штаммов сопоставляемых групп, по существу, была одинаково высокой. Однако культуры *S. aureus* статистически значимо чаще проявляли АКА в сравнении со штаммами КОС. Для последних, напротив, была более характерна АЛА.

Следовательно, колонизирующие область хирургического вмешательства у обследованных пациентов штаммы стафилококков различных видов могли противостоять действию гуморальных неспецифических факторов резистентности организма, таким как комплемент, лизоцим, лактоферрин и другим. Что касается способности к БПО, то образуемые микроорганизмами сообщества, защищенные матриксом, более устойчивы к воздействию антибактериальных препаратов,

чем планктонные формы [14]. Наличие ферментов инвазии и агрессии у культур стафилококков, прежде всего *S. aureus*, изолированных из стеральной раны у пациентов с ИВО, и выраженные персистентные свойства подтверждают их этиологическую роль в развитии этих осложнений.

При изучении антибиотикочувствительности изолятов установлено, что все изученные культуры, как *S. aureus*, так и КОС, были чувствительны к ванкомицину, традиционно применяемому для лечения заболеваний, обусловленных полирезистентными штаммами бактерий рода *Staphylococcus*. В то же время практически половина штаммов *S. aureus* (42,8 %) и 21,42 % КОС были метициллинрезистентными (MRS). О росте этиологической значимости MRS-штаммов стафилококков при ИВО в кардиохирургии сообщают различные авторы, более того, по их мнению, обусловленные такими культурами заболевания отличаются тяжелым течением, а порой и негативным прогнозом [15]. Из других использованных антибиотиков имипенем и линкомицин характеризовались наибольшей эффективностью. Более 70 % штаммов *S. aureus* и подавляющее большинство КОС (90 %) проявляли чувствительность к имипенему и 64 и 70 % этих культур соответственно – к линкомицину. При этом изоляты стафилококков вне зависимости от вида отличались высокой резистентностью к гентамицину (*S. aureus* – 57,14 %; КОС – 35,71 %) и ципрофлоксацину практически в тех же пределах.

Таким образом, все культуры *S. aureus*, инфицировавшие область хирургического вмешательства у пациентов, находившихся под нашим наблюдением, характеризовались не только наличием широкого набора факторов вирулентности и персистенции, но и достаточно высокой резистентностью к

ряду антибиотиков, в том числе метициллину. При этом в сравнении с представителями КОС они отличались большей вирулентностью и антибиотикостойчивостью.

Как уже указывалось, среди грамотрицательных бактерий – этиопатогенов ИВО доминировали культуры *P. aeruginosa*. По наблюдениям ряда исследователей, их роль в этиологии ИВО различной локализации при кардиохирургических вмешательствах возрастает. Они могут быть причиной практически пятой части (до 17 %) всех случаев постстернотомических ИВО у кардиохирургических больных [16]. В результате бактериологического обследования 178 пациентов с такой патологией нами выделено 28 штаммов *P. aeruginosa*, что составило 11,57 % от общего числа изолированных микроорганизмов. Изучение их биологических свойств показало, что все 28 изолятов на жидкой питательной среде образовывали сине-зеленый пигмент. Его наличие является характерным видовым признаком этих микроорганизмов. Подавляющее большинство изученных культур (26) обладали гемолитической активностью. Степень ее выраженности варьировалась в широком диапазоне от 0,5 до 4,5 усл. ед., среднее значение составило $1,99 \pm 0,53$. Двадцати штаммам была присуща фосфолипазная активность, ее уровень также колебался в широких пределах – от 0,3 до 4,0 усл. ед. и в среднем был равен $2,04 \pm 0,55$. Как правило, эти ферменты вирулентности были характерны для одних и тех же культур. Между этими признаками констатировали прямую выраженную корреляцию: коэффициент корреляции $r = 0,846$, $p = 0,0001$. Более половины изученных штаммов (57,14 %) образовывали мукоид альгинат, входящий в состав экзополисахаридов. Такие бактерии, выделяя слизь, образуют на поверхности агара блестящие вязкие колонии. Подобная способность к слизиобразованию так-

же является одним из факторов вирулентности культур *P. aeruginosa*.

БПО было характерно для всех 28 изученных штаммов, причем 64,28 % из них являлись высоко пленкообразующими вариантами. Степень выраженности этого феномена в среднем составила $0,903 \pm 0,535$ опт. ед. Между фосфолипазной, гемолитической активностями, с одной стороны, и уровнем продукции слизи, способностью к БПО – с другой, статически значимой зависимости не установлено.

Таким образом, культуры *P. aeruginosa*, изолированные от кардиохирургических пациентов с постстернотомическими ИВО, обладали не только теми или иными факторами вирулентности, но и персистенции. При этом большинству из них был присущ набор нескольких факторов вирулентности и выраженная способность к БПО.

В дальнейшем изучена чувствительность этих изолятов к антибиотикам. Все штаммы *P. aeruginosa*, выделенные из отделяемого стеральной раны, проявляли чувствительность к полимиксину В. Практически 70 % из них (69,80 %) ингибировались карбапенемами, а 67,64 % – цефтазидимом. Менее эффективными оказались амикацин и гентамицин. Они были активны в отношении 57,46 и 52,72 % изученных штаммов соответственно. Более половины культур были резистентны к ципрофлоксацину (58,16 %) и офлоксацину (52,18 %). Четыре штамма *P. aeruginosa* характеризовались полирезистентностью, они были устойчивы к антибактериальным препаратам трех классов, в том числе и к карбапенемам. О росте уровня антибиотикорезистентности культур *P. aeruginosa*, циркулирующих в хирургических стационарах различного профиля, сообщают и другие исследователи [15]. Учитывая, что по существу все изученные нами штаммы *P. aeruginosa* образовывали биоплен-

ки, а более половины из них были высоко биопленкообразующими вариантами, можно полагать, что в условиях *in vivo* их чувствительность к антибиотикам будет значительно ниже. Сопоставляя полученные *in vitro* данные по эффективности протестированных препаратов, следует отметить, что карбапенемы обладали наибольшей антибактериальной активностью в отношении обоих доминантных видов (*S. aureus* и *P. aeruginosa*) – возбудителей ИВО у обследованных кардиохирургических пациентов.

Выводы

1. При бактериологическом обследовании 178 пациентов с инфекционно-воспалительными осложнениями, развившимися после кардиохирургических вмешательств со стеральным доступом, из области хирургического вмешательства у 96 % из них выделены 252 штамма грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов – представителей различных таксономических групп.

2. Среди грамположительных бактерий доминировали *S. aureus*, на их долю пришлось 48,34 % от всех изолятов. *P. aeruginosa* преобладали среди грамотрицательных бактерий – 11,60 % штаммов. Практически всем выделенным культурам этих видов был присущ определенный спектр факторов вирулентности и персистенции.

3. Более половины изолятов *S. aureus* были резистентны к фторхинолонам и аминогликозидам, а 42,8 % относились к метициллинрезистентным штаммам. Среди выделенных культур *P. aeruginosa* более 50 % были устойчивы к фторхинолонам. Наиболее эффективные препараты – карбапенемы: они подавляли рост 72 % штаммов *S. aureus* и 69,80 % *P. aeruginosa*.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Фогт П.Р., Марченко С.П., Наумов А.Б., Суворов В.В., Аверкин И.И. Результаты применения методики элиминации стеральной инфекции у кардиохирургических пациентов. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2015; 174 (5): 57–60.
2. Порханов В.А., Поляков И.С., Коваленко А.Л., Сирота А.А. Современная тактика лечения послеоперационных стерномедиастинитов с использованием вакуумных повязок. Раны и раневые инфекции: материалы I Международного конгресса М. 2012; 277–278.
3. Meszaros K., Fuehrer U., Grogg S., Sodeck G., Czerny M., Marschall J., Carrel T. Risk Factors for Sternal Wound Infection After Open Heart Operations Vary According to Type of Operation. Ann Thorac Surg 2016; 101: 1418–1425.
4. Корымасов Е.А., Пушкин С.Ю., Белян А.С., Медведчиков-Ардия М.А. Стратегия и тактика хирургического лечения инфекционных осложнений после стернотомии. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка 2015; 2 (4): 15–25.
5. Попов Д.А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии. Анналы хирургии 2013; 5: 15–21.
6. Gardlund B., Bitkover C.Y., Vaage J. Postoperative mediastinitis in cardiac surgery – microbiology and pathogenesis. Eur J Cardiothorac Surg 2002; 21 (5): 825–830.
7. Епифанова Н.Ю., Кулабухов В.В., Чжао А.В. Принципы подхода к антибиотикопрофилактике в хирургии в современных условиях. Высокотехнологическая медицина 2016; 3 (1): 26–39.
8. Вачев А.Н., Корытцев В.К., Адыширин Э.Э., Гладышев В.В. Дифференцированный подход при лечении больных со стерномедиастинитом после кардиохирургических операций. Вестник хирургии 2018; 177 (2): 60–63.
9. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. М.: Медицина 1999; 366.
10. Шагинян И.А., Данилина Г.А., Чернуха М.Ю., Алексеева Г.В., Батов А.Б. Формирование биопленок клиническими штаммами бактерий комплекса *Burkholderia cepacia* в зависимости от их фенотипических и генотипических характеристик. Журнал микробиологии 2007; 1: 3–9.
11. O'Toole G.A., Kolter R. Flagellar and twitching motility are necessary for *P. aeruginosa* biofilm development. Mol Microbiol 1998; 30: 295–304.
12. Назарчук А.А., Фаустова М.А., Колодий С.А. Микробиологическая характеристика инфекционных осложнений, актуальные аспекты их профилактики и лечения у хирургических пациентов. Новости хирургии 2019; 27 (3): 318–327.
13. Kramer A., Pochhammer J., Walger P., Seifert U., Rubnke M., Harnoss J.C. Erregerspektrum postoperativer Komplikationen in der Viszeralchirurgie. Der Chirurg 2017; 88 (5): 369–376.
14. Кузнецова М.В. Характеристика биологических свойств нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Пермский медицинский журнал 2014; 31 (3): 59–64.
15. Walsh E.E., Greene L., Kirshner R. Sustained reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* wound infections after cardiothoracic surgery. Arch Intern Med 2011; 171 (1): 68–73.
16. Горбунов В.А., Джорджикия Р.К., Мухарямов М.Н., Вагизов И.И. Тактика ведения постстернотомного медиастинита у кардиохирургических пациентов. Хирургия 2016; 11 (2): 41–45.

REFERENCES

1. Khubulava G.G., Shikhverdiev N.N., Vogt P.R., Marchenko S.P., Naumov A.B., Suvorov V.V., Averkin I.I. Results of the application of the technique for elimination of sternal infection in cardiac surgery patients. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2015; 174 (5): 57–60 (in Russian).
 2. Porkhanov V.A., Polyakov I.S., Kovalenko A.L., Sirota A.A. Modern tactics of treatment of postoperative sternomediastinitis using vacuum dressings. Rany i ranevye infekcii: Materialy I Mezhdunarodnogo kongressa Moscow 2012; 277–278 (in Russian).
 3. Meszaros K., Fuehrer U., Grogg S., Sodeck G., Czerny M., Marschall J., Carrel T. Risk Factors for Sternal Wound Infection After Open Heart Operations Vary According to Type of Operation. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 1418–1425.
 4. Korymasov E.A., Pushkin S. Yu., Benyan A.S., Medvedchiov-Ardia M.A. Strategy and tactics of surgical treatment of infectious complications after sternotomy. Rany i ranevye infekcii. *Zhurnal im. prof. B.M. Kostjuchenka* 2015; 2 (4): 15–25 (in Russian).
 5. Popov D.A. Postoperative infectious complications in cardiac surgery. *Annaly Hirurgii* 2013; 5: 15–21 (in Russian).
 6. Gardlund B., Bitkover C.Y., Vaage J. Postoperative mediastinitis in cardiac surgery – microbiology and pathogenesis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21 (5): 825–830.
 7. Epifanova N.Yu., Kulabukhov V.V., Zhao A.V. The principles of the approach to antibiotic prophylaxis in surgery in modern conditions. *Vysokotekhnologicheskaja medicina* 2016; 3 (1): 26–39 (in Russian).
 8. Vachev A.N., Koryttsev V.K., Adysbirin E.E., Gladyshev V.V. Differentiated approach in the treatment of patients with sternomediastinitis after cardiac surgery. *Vestnik hirurgii* 2018; 177 (2): 60–63 (in Russian).
 9. Bukharin O.V. Persistence of pathogenic bacteria. M.: Medicine 1999; 366 (in Russian).
 10. Shaginyan I.A., Danilina G.A., Chernukha M.Yu., Alekseeva G.V., Batov A.B. Biofilm formation by clinical strains of bacteria of the *Burkholderia cepacia* complex depending on their phenotypic and genotypic characteristics. *Zhurnal mikrobiologii* 2007; 1: 3–9 (in Russian).
 11. O'Toole G.A., Kolter R. Flagellar and twitching motility are necessary for *P. aeruginosa* biofilm development. *Mol Microbiol* 1998; 30: 295–304.
 12. Nazarchuk A.A., Faustova M.A., Kolodiy S.A. Microbiological characteristics of infectious complications, current aspects of their prevention and treatment in surgical patients. *Novosti hirurgii* 2019; 27 (3): 318–327.
 13. Kramer A., Pochhammer J., Walger P., Seifert U., Rubnke M., Harnoss J.C. Erregerspektrum postoperativer Komplikationen in der Viszeralchirurgie. *Der Chirurg* 2017; 88 (5): 369–376.
 14. Kuznetsova M.V. Characterization of the biological properties of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Permskij medicinskij zhurnal* 2014; 31 (3): 59–64 (in Russian).
 15. Walsh E.E., Greene L., Kirshner R. Sustained reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* wound infections after cardiothoracic surgery. *Arch Intern Med* 2011; 171 (1): 68–73.
 16. Gorbunov V.A., Dzhordzhik R.K., Mukharyamov M.N., Vagizov I.I. Management tactics of post-sternotomy mediastinitis in cardiac surgery patients. *Hirurgija* 2016; 11 (2): 41–45 (in Russian).
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Материал поступил в редакцию 21.09.2020

УДК 616.33-002.2:579.835.12-053.84

DOI: 10.17816/pmj37642-47

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ *HELICOBACTER PYLORI* НА ПАТОМОРФОЛОГИЮ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Е.М. Спивак¹*, О.М. Манякина², И.С. Аккуратова-Максимова²

¹Ярославский государственный медицинский университет,

²Медицинский центр «Здоровье», г. Ярославль, Россия

INFLUENCE OF GENETIC CHARACTERISTICS OF *HELICOBACTER PYLORI* ON PATHOMORPHOLOGY OF GASTRIC MUCOSA IN YOUNG PERSONS WITH CHRONIC GASTRITIS

E.M. Spivak¹*, O.M. Manyakina², I.S. Akkuratova-Maksimova²

¹Yaroslavl State Medical University,

²Medical Center «Health», Yaroslavl, Russian Federation

Цель. Оценить влияние генетической характеристики *Helicobacter pylori* (*Hp*) на характер патоморфологических нарушений в слизистой оболочке желудка при хроническом *Hp*-ассоциированном гастрите у лиц молодого возраста

Материал и методы. Обследовано 42 пациента (25 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 19 до 40 лет с *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом. В гастробиоптатах определяли выраженность и активность воспаления, а также наличие атрофии и кишечной метаплазии. Проводили генетическое типирование *Hp* по 16 факторам патогенности инфекта: CagA, CagM, CagT, CagH, CagC, CagF, CagE, VacAs1 и As2, IceA, BabA; HpaA; OipA, AlpB; UreB- и UreI-методом с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. Патогенные штаммы *Hp* выявлены у 59,5 % пациентов. С наибольшей частотой определялись факторы адгезии – HpaA (83,3 %), OipA (81 %) и AlpB (83,3 %). В 57,1 % случаев обнаруживались цитотоксин группы Cag, положительный CagA-статус имели 54,8 % больных. Аллель гена VacA S₁ реги-

© Спивак Е.М., Манякина О.М., Аккуратова-Максимова И.С., 2020

тел. +7 903 829 15 15

e-mail: spivak58@mail.ru

[Спивак Е.М. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии № 1; Манякина О.М. – заведующая гастроэнтерологическим отделением; Аккуратова-Максимова И.С. – кандидат медицинских наук, врач гастроэнтерологического отделения].

© Spivak E.M., Manyakina O.M., Akkuratova-Maksimova I.S., 2020

tel. +7 903 829 15 15

e-mail: spivak58@mail.ru

[Spivak E.M. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics № 1; Manyakina O.M. – Head of Gastroenterological Unit; Akkuratova-Maksimova I.S. – Candidate of Medical Sciences, gastroenterologist, Gastroenterological Unit].

стрировалась в 73,8 %, VacA S₂ – в 4,8 %, IceA – в 38,1 %, BabA – в 45,2 % случаев. Присутствие в слизистой оболочке желудка штаммов *Hp*, имеющих три гена островка патогенности и более, значительно увеличивает выраженность и активность воспалительного процесса, выявление признаков умеренной атрофии СОЖ и кишечной метаплазии.

Выводы. Колонизация слизистой оболочки желудка у пациентов молодого возраста с *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом высокопатогенными штаммами *Hp* приводит к выраженным нарушениям ее морфологии.

Ключевые слова. Хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, факторы патогенности.

Objective. To evaluate the effect of the genetic characteristics of *Helicobacter pylori* on the nature of pathomorphological disorders in the gastric mucosa in chronic *Hp*-associated gastritis in young people.

Material and methods. Forty-two adults (25 men and 17 women) aged 19 to 40 years with *Hp*-associated chronic gastritis were examined. The severity and activity of inflammation, as well as the presence of atrophy and intestinal metaplasia were determined in gastrobiopsates. Genetic typing of *Hp* was performed for 16 pathogenicity factors of infect: CagA, CagM, CagT, CagH, CagC, CagF, CagE, VacAs1 and As2, IceA, BabA; HpaA; OipA, AlpB; UreB and UreI using polymerase chain reaction.

Results. Pathogenic *Hp* strains were detected in 59.5 % of patients. Factors of adhesion – HpaA (83.3 %), OipA (81 %), and AlpB (83.3 %) were identified with the highest frequency. In 57.1 % of cases, cytotoxin of the Cag group was detected, and 54.8 % of patients had a positive CagA-status. The VacA S₁ allele was registered in 73.8 %, VacA S₂ in 4.8 %, IceA in 38.1 %, and BabA in 45.2 % of cases. The presence of *Hp* strains in the gastric mucosa, which have three or more pathogenicity island genes, significantly increases the severity and activity of the inflammatory process, revealing signs of moderate atrophy of the digestive tract and intestinal metaplasia.

Conclusions. Colonization of the gastric mucosa in young patients with *Hp*-associated chronic gastritis by highly pathogenic *Hp* strains leads to severe violations of its morphology.

Keywords. Chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, factors of pathogenicity.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время получены убедительные доказательства зависимости выраженности и активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ) от генетической структуры штамма *Helicobacter pylori* (*Hp*), вызвавшего хронический *Hp*-ассоциированный гастрит [1].

Геном *Hp* характеризуется значительной вариабельностью, и повреждающее воздействие инфекта на СОЖ связано с наличием в нем островка патогенности – специфического локуса, состоящего из нескольких десятков генов, обозначаемых как факторы патогенности. Их присутствие играет решающую роль в процессе взаимодействия *Hp* с СОЖ макро-

организма, определяя степень патоморфологических нарушений в ней [2].

Ранее нами было установлено, что колонизация СОЖ высокопатогенными штаммами *Hp* при хроническом гастрите (ХГ) у подростков сопровождается усилением воспаления с возникновением микроэрозий, очагов гиперплазии и морфологических признаков атрофии [3]. Однако классический атрофический гастрит в этих возрастных группах встречается крайне редко. В абсолютном большинстве случаев имеет место так называемая ложная (неопределенная) атрофия СОЖ, преимущественно начальная, которая, в отличие от истинной, не сопровождается необратимой утратой желез желудка и специализированных glanduloцитов. Причинами ее

развития являются отек и клеточная инфильтрация, сопутствующие воспалению и подвергающиеся обратному развитию по мере его разрешения [4–6]. В связи с этим большой интерес представляет анализ морфологии СОЖ при хроническом гастрите у взрослых лиц молодого возраста, что может способствовать раннему выявлению у них предраковых состояний желудка.

Цель работы – оценить влияние генетической характеристики *Helicobacter pylori* на характер патоморфологических нарушений в слизистой оболочке желудка при хроническом *Hp*-ассоциированном гастрите у лиц молодого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 42 пациента (25 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 19 до 40 лет с *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом. Всем обследованным проводили эзофагогастродуоденоскопию с биопсией СОЖ и последующим морфологическим анализом в соответствии со стандартной визуально-аналоговой шкалой. *Hp* выявляли с помощью уреазного теста, обнаружение инфекта осуществлялось при световой микроскопии препаратов СОЖ, окрашенных по Романовскому – Гимзе, или его ДНК по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определяли 16 факторов патогенности бактерии: CagA, CagM, CagT, CagH, CagC, CagF, CagE, VacAs₁ и As₂, IceA, BabA, HpaA, OipA, AlpB; гены, кодирующие субъединицы уреазы B (UreB) и I (UreI), методом ПЦР с помощью тест-систем фирмы «ДНК-Технология».

Цифровые данные обработаны с применением пакета прикладных программ StatPlus 2009 в среде WINDOWS XP. Для оценки взаимосвязей признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Стати-

стическую значимость различий относительных величин (%) определяли с помощью углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от результатов генетического типирования *Hp* было выделено две группы больных: группа сравнения, которую составили лица с ХГ, ассоциированным с малопатогенными штаммами *Hp* ($n = 17$); основная группа, сформированная из пациентов с ХГ, ассоциированным с высокопатогенными штаммами *Hp* ($n = 25$), у которых в геноме *Hp* определялось ≥ 3 факторов патогенности.

Результаты исследования частоты обнаружения отдельных факторов патогенности *Hp* свидетельствуют о том, что чаще других обнаруживаются гены, кодирующие образование белков, способствующих адгезии бактерии к эпителиоцитам СОЖ: HpaA (83,3 %), OipA (81 %) и AlpB (83,3 %). По данным корреляционного анализа именно эти факторы оказывают наибольшее влияние на степень обсеменности СОЖ инфектом; значения коэффициента Спирмена составили + 0,70; + 0,66 и + 0,68 соответственно ($p < 0,005$). Установлено, что у больных основной группы высокий уровень колонизации *Hp* регистрировался в 36 % случаев против 5,9 % в группе сравнения ($p = 0,012$).

Более чем у половины пациентов (57,1 %) определялись различные цитотоксин-ассоциированные гены. Доказано, что наибольшую роль в реализации патогенного эффекта *Hp* среди них играет CagA. Этот ген кодирует синтез белка, ухудшающего процесс клеточного обновления и барьерную функцию эпителиального покрова СОЖ. CagA участвует в секреции провоспалительных цитокинов, стимулирует внутриклеточную сигнальную сис-

тему SHP-2, активирует гены, регулирующие продукцию цитокинов 1β , IFN- γ , фактора некроза опухоли α [7]. По нашим данным, положительный *SalA*-статус имели 54,8 % больных.

Кроме *SalA* большое значение в развитии гастродуоденальной патологии имеют и другие *Sal*-гены острова патогенности. Они активируют ядерный фактор NF- κ B, стимулируют выброс интерлейкина 8. *SalL* является компонентом пилей, осуществляющих контакт между бактерией и СОЖ. В конечном итоге все это способствует транспорту *SalA* в клетку [8].

Ген *VacA* обеспечивает синтез протеина, основной цитотоксический эффект которого проявляется образованием вакуолей в эпителиоцитах СОЖ. Это связано с его воздействием на АТФ-азу, что снижает pH внутри клетки. Вследствие ацидоза из перичеселлюлярного пространства в нее проникает аммиак и другие вещества, а также вода. В результате вакуоли набухают, сливаются друг с другом, что, в конечном итоге, приводит к разрыву цитоплазматической мембраны и клеточной смерти. В структуру *VacA* входит вариационный S-регион, имеющий два аллельных варианта S_1 и S_2 . Показано, что штаммы *Hp*, имеющие в составе генома аллель *VacAs₁*, значительно усиливают потенциал кислотно-пептического фактора за счет стимуляции синтеза пепсиногена [9]. По нашим данным, *VacAs₁* встречался во много раз чаще, чем *VacAs₂* (73,8 против 4,8 %, $p < 0,005$).

Практически у каждого третьего больного (38,1 %) обнаруживался ген *IscA* – один из факторов, обеспечивающих контакт *Hp* с эпителием. В 45,2 % случаев регистрировали ген *BabA*. Патолофизиологическое значение *BabA* и одноименного протеина заключается в обеспечении процесса адгезии инфекта к эпителиальному покрову СОЖ, что снижает возможность элиминации *Hp* из организма хозяина [10].

Установлено, что присутствие в СОЖ высокопатогенных штаммов *Hp* значительно увеличивает выраженность и активность воспалительного процесса как в теле, так и в антральном отделе (табл. 1).

Таблица 1

Результаты морфологического исследования гастробиоптатов при хроническом гастрите у лиц молодого возраста в зависимости от штамма *Hp*, %

Морфологический показатель	Группа	
	сравнения, $n = 17$	основная, $n = 25$
<i>Выраженность воспаления в теле желудка</i>		
Начальное	82,3	44,0**
Умеренное	11,8	40,0**
Выраженное	5,9	16,0
<i>Активность воспаления в теле желудка</i>		
Начальная	82,3	52,0*
Умеренная	5,9	28,0*
Выраженная	11,8	20,0
<i>Выраженность воспаления в антральном отделе</i>		
Начальное	76,4	20,0***
Умеренное	11,8	40,0*
Выраженное	11,8	40,0*
<i>Активность воспаления в антральном отделе</i>		
Начальная	76,4	20,0***
Умеренная	17,6	24,0
Выраженная	6,0	56,0***
Микроэрозии	11,8	44,0*
Лимфоидные фолликулы	11,8	44,0*
Признаки атрофии СОЖ	23,5	56,0*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,005$.

У пациентов основной группы достоверно чаще наблюдаются микроэрозии и лимфоидные фолликулы, а также морфологические признаки атрофии. При этом почти в половине случаев (42,9 %) атрофия СОЖ соответствует

Таблица 2

**Корреляция факторов патогенности *Hp* и морфологических нарушений
в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите**

Фактор патогенности <i>Hp</i>	Характеристика воспалительного процесса в СОЖ			
	выраженность	активность	признаки атрофии	тонкокишечная метаплазия
<i>IceA</i>	+ 0,27*	+ 0,29*	–	–
<i>HpaA</i>	+ 0,70***	+ 0,32*	+ 0,41**	–
<i>BabA</i>	–	–	–	+ 0,35**
<i>VacAs1</i>	+ 0,39**	–	+ 0,40*	–
<i>CagE</i>	–	–	–	–
<i>AlpB</i>	+ 0,68***	+ 0,27*	+ 0,47***	–
<i>UreB</i>	+ 0,64***	+ 0,22*	+ 0,41**	–
<i>CagF</i>	–	–	–	–
<i>CagC</i>	+ 0,23*	–	+ 0,37*	+ 0,26*
<i>OipA</i>	+ 0,66***	+ 0,42**	+ 0,39**	–
<i>CagA</i>	+ 0,37**	+ 0,34**	+ 0,37*	–
<i>CagM</i>	+ 0,25*	–	+ 0,41**	+ 0,23*
<i>CagT</i>	–	–	+ 0,37*	+ 0,22*
<i>CagH</i>	–	–	+ 0,41**	+ 0,23*
<i>UreI</i>	+ 0,24*	–	–	–

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,005$.

дефиниции «умеренная», а у четверти больных (24 %) в антральном отделе выявлялись фокусы тонкокишечной метаплазии.

Для уточнения степени влияния отдельных факторов патогенности *Hp* на морфологические характеристики воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка осуществлен корреляционный анализ по Спирмену, в результате которого выявлено большое количество прямых положительных взаимосвязей между структурой генома *Hp*, с одной стороны, выраженностью, активностью воспаления, наличием признаков атрофии и тонкокишечной метаплазии в СОЖ – с другой (табл. 2).

Выводы

1. Колонизация слизистой оболочки желудка высокопатогенными штаммами *Helicobacter pylori* по данным морфологического исследования сопряжена с высокими показателями обсе-

менности, усилением воспаления, появлением признаков умеренной атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка.

2. Присутствие в геноме *Helicobacter pylori* факторов патогенности имеет прямую положительную связь с нарушениями морфологии слизистой оболочки желудка.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Whitmire J.M., Merrel D.S. *Helicobacter pylori* genetic polymorphisms in gastric disease development. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2019; 1149: 173–194.
2. Boonyanugomol W., Kongkasame W., Palittapongarnpim P., Baik S-C., Jung M-b, Shin M-K., Kang H-L., Lee W-K. Genetic variation in the *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori* strains detected from gastroduodenal patients in Thailand. *Brazilian Journal of Gastroenterology* 2020; 51: 1093–1101.

3. Кормициков И.С., Спивак Е.М., Левит Р.М. Особенности хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка в зависимости от молекулярно-генетической характеристики *Helicobacter pylori* у подростков. Пермский медицинский журнал 2014; 5 (31): 31–33.

4. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об атрофии слизистой оболочки желудка у детей и подростков. Вопросы детской диетологии 2015; 4 (13): 38–45.

5. Левит Р.М., Спивак Е.М., Надежин А.С., Аккуратова И.С. К вопросу об атрофическом гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии 2013; 2 (11): 63–65.

6. Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об аутоиммунном гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии 2017; 1 (15): 25–29.

7. Исаева Г.Ш., Валиева Р.И. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018; 1 (20): 14–23.

8. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. Факторы, способствующие успешной колонизации. Инфекция и иммунитет 2018; 3 (8): 273–283.

9. Нужевиц А.А., Валеева Д.С. Инфекция *Helicobacter pylori* в детском возрасте: современные аспекты диагностики и лечения. Бolestи желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. М.: Медпрактика-М 2017; 129–201.

10. Stenberg A., Jarc E., Poljak M., Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. World Journal of Gastroenterology 2019; 25 (7): 4870–4884.

REFERENCES

1. Whitmire J.M., Merrel D.S. *Helicobacter pylori* genetic polymorphisms in gastric disease development. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2019; 1149: 173–194.

2. Boonyanugomol W., Kongkasame W., Palittapongarnpim P., Baik S-C., Jung M-h, Shin M-K., Kang H-L., Lee W-K. Genetic variation

in the cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori* strains detected from gastroduodenal patients in Thailand. *Brazilian Journal of Gastroenterology* 2020; 51: 1093–1101.

3. Kormshchikov I.S., Spivak E.M., Levit R.M. Features of the chronic inflammatory process in the gastric mucosa depending on the molecular genetic characteristics of *Helicobacter pylori* in adolescents. *Permskij medicinskij zhurnal* 2014; 5 (31): 31–33 (in Russian).

4. Spivak E.M., Levit R.M. Modern ideas about atrophy of the gastric mucosa in children and adolescents. *Voprosy detskoj dietologii* 2015; 4 (13): 38–45 (in Russian).

5. Levit R.M., Spivak E.M., Nadezhin A.S., Akkuratova I.S. On the issue of atrophic gastritis in childhood. *Voprosy detskoj dietologii* 2013; 2 (11): 63–65 (in Russian).

6. Spivak E.M., Levit R.M. Modern ideas about autoimmune gastritis in childhood. *Voprosy detskoj dietologii* 2017; 1 (15): 25–29 (in Russian).

7. Isaeva G.Sh., Valieva R.I. biological properties and virulence of *Helicobacter pylori*. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya* 2018; 1 (20): 14–23 (in Russian).

8. Pozdeyev O.K., Pozdeyeva A.O., Valeeva Yu.V., Gulyaev P.E. Mechanisms of interaction of *Helicobacter pylori* with the epithelium of the gastric mucosa. Factors contributing to successful colonization. *Infekciya i immunitet* 2018; 3 (8): 273–283 (in Russian).

9. Nizhevich A.A., Valeeva D.S. *Helicobacter pylori* Infection in childhood: modern aspects of diagnosis and treatment. *Bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoy kishki u detey*. Moscow: Medpraktika-M 2017; 129–201 (in Russian).

10. Stenberg A., Jarc E., Poljak M., Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World Journal of Gastroenterology* 2019; 25 (7): 4870–4884.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 04.10.2020

УДК 616.248-053.5:796.421

DOI: 10.17816/pmj37648-53

ПЕРСОНИФИКАЦИЯ КУРСА СКАНДИНАВСКОЙ ХОДЬБЫ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.Н. Кузина¹, Е.М. Спивак^{1}, Н.Н. Нежкина²*

¹Ярославский государственный медицинский университет, Россия

²Ивановская государственная медицинская академия, Россия

PERSONIFICATION OF NORDIC WALKING COURSE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA DEPENDING ON PHYSICAL HEALTH LEVEL AND DISEASE CONTROL

E.N. Kuzina¹, E.M. Spivak^{1}, N.N. Nezhkina²*

¹Yaroslavl State Medical University,

²Ivanovo State Medical Academy, Russian Federation

Цель. Оценить эффективность персонифицированного курса скандинавской ходьбы у детей с бронхиальной астмой.

Материал и методы. В условиях местного санатория обследовано 60 детей в возрасте 8–14 лет с atopической бронхиальной астмой в стадии ремиссии, 30 пациентов получили обычный комплекс оздоровительных мероприятий (группа сравнения), у 30 больных дополнительно был проведен курс спортивной ходьбы, персонифицированный в зависимости от степени контроля астмы и уровня физического здоровья (основная группа). Для его оценки использовали методику Л.Г. Апанасенко. Определяли показатели внешнего дыхания, силу мышц живота и спины, физическую работоспособность, индексы Робинсона и Руфье. Детей обследовали дважды: до и после реабилитационного курса. Динамику функциональных показателей выражали в % прироста по отношению к исходным значениям.

© Кузина Е.Н., Спивак Е.М., Нежкина Н.Н., 2020

тел. +7 903 829 15 15

e-mail: spivak58@mail.ru

[Кузина Е.Н. – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 3; Спивак Е.М. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии № 1; Нежкина Н.Н. – доктор медицинских наук, доцент кафедры физического воспитания].

© Kuzina E.N., Spivak E.M., Nezhkina N.N., 2020

tel. +7 903 829 15 15

e-mail: spivak58@mail.ru.

[Kuzina E.N. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics № 3; Spivak E.M. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics № 1; Nezhkina N.N. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Physical Education].

Результаты. Установлено, что 36,7 % пациентов имели низкий, 53,3 % средний и лишь 10,0 % высокий уровень физического здоровья. Полный контроль астмы отмечен только у 10 % детей, а у 90 % – частичный. Использование персонифицированного курса спортивной ходьбы способствовало улучшению функциональных параметров внешнего дыхания, мышечной и сердечно-сосудистой систем. В группе сравнения положительная динамика большинства функциональных показателей была достоверно менее отчетливой.

Выводы. Курс скандинавской ходьбы при бронхиальной астме у детей на этапе реабилитации необходимо персонифицировать с учетом уровня физического здоровья и степени контроля заболевания. Эта технология у данной категории пациентов оказывает значимый положительный здоровьесохраняющий эффект, что проявляется улучшением функционального состояния мышечной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Ключевые слова. Бронхиальная астма, дети, скандинавская ходьба.

Objective. To evaluate the effectiveness of a personalized Nordic walking course in children with bronchial asthma.

Material and methods. In conditions of a local sanatorium, 60 children aged 8–14 years with atopic bronchial asthma in remission were examined, 30 patients received the usual set of health-improving measures (comparison group), 30 patients additionally underwent a course of sports walking, personalized depending on the degree of asthma control and the level of physical health (main group). To evaluate it, the method of L.G. Apanasenko was used. Indicators of external respiration, abdominal and back muscle strength, physical performance, and Robinson and Ruffier indices were determined. The children were examined twice: before and after the rehabilitation course. The dynamics of functional indicators was expressed as a percentage increase in relation to the initial values.

Results. It was found that 36.7 % of patients had a low, 53.3 % average and only 10 % high level of physical health. Only 10 % had a complete asthma control, and 90 % of children had a partial control. The use of a personalized sports walking course helped to improve the functional parameters of external respiration, muscular and cardiovascular systems. In the comparison group, the positive dynamics of most of functional indicators was significantly less obvious.

Conclusions. The course of Nordic walking in children with bronchial asthma at the stage of rehabilitation should be personalized taking into account the level of physical health and the degree of disease control. This technology in this category of patients has a significant positive health-strengthening effect, which is manifested by improving the functional state of the muscular, respiratory and cardiovascular systems.

Keywords. Bronchial asthma, children, Nordic walking.

ВВЕДЕНИЕ

Скандинавская ходьба (СХ) рассматривается в качестве весьма перспективного направления физической реабилитации. Важными преимуществами этой оздоровительной технологии являются возможность использования практически при любой патологии, отсутствие сложностей в овладении техникой скандинавского шага. СХ не требует дорогостоящего оборудования, нагрузка при ее использовании легко дозируется, а занятия можно проводить на открытом

воздухе в любое время года. Применение специальных палок способствует вовлечению в движение большей части скелетной мускулатуры, улучшению функциональных возможностей, в первую очередь кардиореспираторного аппарата и кислородтранспортной системы [1].

Для повышения эффективности любой реабилитационной программы, в том числе и СХ, необходимо учитывать индивидуальные особенности состояния здоровья занимающихся, что определяется понятием «персонифицированный подход». Обычно такая

дифференциация проводится по отдельным заболеваниям или текущему функциональному состоянию пациента, нередко без учета системообразующих параметров деятельности, что снижает их эффективность [2].

Одним из таких показателей является уровень физического здоровья, представляющий собой совокупность морфофункциональных качеств организма, определяющих его компенсаторно-приспособительные возможности и адаптивный потенциал [3]. Применительно к бронхиальной астме (БА) еще одной интегральной характеристикой служит степень контроля заболевания. Полный контроль позволяет пациенту вести обычную жизнь и легко справляться с физическими нагрузками, тогда как частичный контроль, а тем более его отсутствие приводят к ограничениям двигательной активности [4].

Исследования оценки эффективности СХ в медицинской реабилитации детей с атопической БА единичны [5].

Цель работы – оценить эффективность персонифицированного курса скандинавской ходьбы у детей с бронхиальной астмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 60 детей в возрасте 8–14 лет с атопической бронхиальной астмой (БА) в стадии ремиссии, которые проходили реабилитационный курс в местном санатории. Выделено две группы: первую (сравнения) составили 30 человек, получившие обычный комплекс оздоровительных мероприятий (климатотерапия, закаливание, физические упражнения, массаж); во вторую (основную) группу вошло 30 детей, которым дополнительно был проведен курс СХ, включавший 14 занятий. Группы не имели значимых возрастных и гендерных различий. Время тре-

нировки составляло от 30 до 90 мин ежедневно, через день или дважды в неделю; режим занятий дифференцировали согласно предлагаемому нами персонифицированному подходу в зависимости от степени контроля астмы и уровня физического здоровья ребенка.

Количественную оценку уровня физического здоровья (УФЗ) осуществляли по методике Л.Г. Апанасенко (1992) с учетом данных антропометрии, спирометрии, кистевой динамометрии, значений ЧСС и АД, результатов пробы Руфье. По сумме баллов выделили три градации уровня физического здоровья: низкий, средний и высокий [6].

Степень контроля астмы (полный, частичный, отсутствует) определяли по результатам АСТ-теста, пикфлоуметрии, спирометрии с определением объемной скорости выдоха за первую секунду ($ОФV_1$), нагрузочного бронхоконстриктивного теста. Учитывали количество дневных симптомов, наличие ограничений в повседневной активности и при физических усилиях, ночных симптомов и пробуждений, обострений заболевания, потребность в бронхолитиках короткого действия, нарушений функции внешнего дыхания.

Анализировали спирографические и пикфлоуметрические показатели: жизненную емкость легких, жизненный индекс, объемную скорость выдоха за первую секунду, пиковую скорость выдоха, время задержки дыхания на вдохе (проба Штанге), экскурсию грудной клетки. Силу мышц живота исследовали по времени удержания ног, разогнутых в коленных суставах, согнутых под углом 45° в тазобедренных суставах в положении лежа на спине (с), а силу мышц спины по времени удержания туловища до появления покачивания или самостоятельного прекращения пробы в положении «ласточка»

лежа на животе (с). Общую физическую работоспособность оценивали при помощи двухступенчатого степ-теста. Рассчитывали также индексы Робинсона (двойное произведение) и Руфье.

Дети обследовались дважды: до и после реабилитационного курса. Динамика функциональных показателей выражалась в % их прироста по отношению к исходным значениям.

Цифровой материал обработан с применением пакета прикладных программ StatPlus2009 в среде Windows XP. Характер распределения определяли методом Шапиро – Уилка. Достоверность различий при нормальном его типе оценивали по критерию Стьюдента, при непараметрическом – по критерию Манна – Уитни, при сравнении относительных величин (%) – с помощью углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что треть детей с atopической БА в стадии ремиссии (36,7 %) имели

низкий уровень физического здоровья, у 53,3 % он соответствовал средним значениям, тогда как высокий уровень физического здоровья выявлен в 10 % случаев. У абсолютного большинства пациентов (90 %) наблюдался частичный контроль астмы, и лишь у 10 % из них она была полностью контролируемой. При низком уровне физического здоровья полный контроль заболевания отмечен только у одного ребенка (4,5 %), при среднем уровне физического здоровья частота его регистрации увеличилась до 9,3 %, а при высоком – до 50 %, $p < 0,05$.

Разработка персонализированной программы СХ для детей с atopической БА предполагала дифференциацию объема физической нагрузки с учетом этих двух интегральных характеристик заболевания. Чем ниже уровень физического здоровья и степень контроля симптомов астмы, тем меньше должны быть скорость движения при занятиях СХ, продолжительность тренировок и тем больше необходимо предусматривать перерывов и времени для отдыха (табл. 1).

Таблица 1

Персонализация объема физических нагрузок при занятиях скандинавской ходьбой в зависимости фенотипа и уровня контроля БА у детей

Фенотип по уровню физического здоровья	Уровень контроля БА	Скорость движения	Структура занятий	Частота занятий
Высокий	Полный	90–105 шагов в минуту	1–2 ч, отдых по 10–15 мин через 30–40 мин от начала занятий	Ежедневно
	Частичный	90–95 шагов в минуту	1–1,5 ч, отдых по 10–15 мин через 20–30 мин от начала занятий	Ежедневно
Средний	Полный	85–100 шагов в минуту	0,5–1 ч, отдых на 15–20 мин через 30–40 мин от начала занятий	Ежедневно
	Частичный	80–95 шагов в минуту	0,5 ч, отдых по 10 мин через 15 мин от начала занятий	Через день
Низкий	Частичный	70–80 шагов в минуту	0,5 ч, отдых по 10 мин через 15 мин от начала занятий	Два раза в неделю

Таблица 2

**Динамика морфофункциональных показателей детей с БА
после прохождения реабилитационного курса в условиях местного санатория
(% к исходным значениям)**

Показатель	Группа пациентов	
	сравнения	основная
Экспурия грудной клетки, см	15,1 ± 4,3	27,2 ± 4,7*
Жизненная емкость легких, мл	5,2 ± 1,3	12,8 ± 2,1*
Жизненный индекс, мл/мин	2,7 ± 1,6	15,6 ± 2,0*
ОФВ ₁ , % к формированной жизненной емкости легких	1,1 ± 0,5	6,6 ± 1,2*
Пиковая скорость выдоха, л/мин	3,9 ± 0,7	14,5 ± 5,0
Проба Штанге, с	4,5 ± 2,8	18,8 ± 3,1*
Сила мышц живота, с	15,1 ± 7,3	42,3 ± 7,0*
Сила мышц спины, с	13,1 ± 6,6	29,4 ± 9,1*
Индекс Руфье, усл. ед.	-33,0 ± 6,2	-43,0 ± 6,0
Индекс Робинсона, усл. ед.	-5,8 ± 4,0	-10,5 ± 4,0
Общая физическая работоспособность, кгм/мин·кг	4,3 ± 1,7	13,6 ± 2,2*

Примечание: * – $p < 0,05$

Сравнительный анализ (табл. 2) показал, что у пациентов с атопической БА после персонализированного курса СХ (основная группа) наблюдался существенный рост показателей внешнего дыхания. Это выразилось увеличением экспурии грудной клетки, жизненной емкости легких и жизненного индекса, объема и пиковой скорости форсированного выдоха, показателя пробы Штанге. Аналогичная динамика прослеживалась в отношении силы мышц спины и живота, а также общей физической работоспособности. После курса СХ снижались значения индексов Руфье и Робинсона, что свидетельствовало об улучшении функционального состояния сердечно-сосудистой системы. В группе сравнения положительная динамика большинства из перечисленных показателей была менее отчетливой.

Выводы

1. Курс скандинавской ходьбы, назначаемый детям с атопической бронхиальной астмой на этапе реабилитации, должен быть

персонифицирован с учетом уровня физического здоровья и степени контроля заболевания.

2. Скандинавская ходьба у этой категории пациентов оказывает значимый положительный здоровьесохраняющий эффект, что проявляется улучшением функционального состояния мышечной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Библиографический список

1. Петякина Ю.В., Шемятихин В.А., Добрынин И.М. Влияние скандинавской ходьбы на состояние здоровья человека и профилактику хронических заболеваний. Современные научные исследования и разработки 2019; 1 (30): 853–859.

2. Правдов М.А., Правдов Д.М., Корнев А.В., Шутков А.Н. Скандинавская ходьба: проблематика и перспективы исследований. Научный поиск 2019; 4: 62–66.

3. Кузина Е.Н., Спивак Е.М., Генне Н.А., Мозжухина Л.И., Ачкасов Е.Е. Алгоритм вы-

бора персонализированных реабилитационных программ у детей с atopической бронхиальной астмой. Вопросы практической педиатрии 2018; 2 (13): 19–23.

4. Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Терапия и контроль бронхиальной астмы у детей и подростков. Медицинский совет 2020; 10: 101–107.

5. Кузина Е.Н., Спивак Е.М. Скандинавская ходьба в реабилитации детей с хроническими аллергическими заболеваниями органов дыхания. Лечебная физкультура и спортивная медицина 2015; 6 (132): 22–25.

6. Апанасенко Г.Л. Эволюция биоэнергетики и здоровье человека. СПб 1992: 123.

REFERENCES

1. Petyakina Yu.V., Shemyatikhin V.A., Dobrynin I.M. The impact of Nordic walking on human health and prevention of chronic diseases. *Sovremennye nauchnye issledovaniya i razrabotki* 2019; 1 (30): 853–859 (in Russian).

2. Pravdov M.A., Pravdov D.M., Kornev A.V., Shutov A.N. Scandinavian walking: problems

and research prospects. *Nauchnyy poisk* 2019; 4: 62–66 (in Russian).

3. Kuzina E.N., Spivak E.M., Geppe N.A., Mozhukhina L.I., Achkasov E.E. Algorithm for selecting personalized rehabilitation programs for children with atopical asthma. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2018; 2 (13): 19–23 (in Russian).

4. Surovenko T.N., Glushkova E.F. Treatment and control of bronchial asthma in children and adolescents. *Meditsinskiy sovet* 2020; 10: 101–107 (in Russian).

5. Kuzina E.N., Spivak E.M. Nordic walking in the rehabilitation of children with chronic allergic respiratory diseases. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina* 2015; 6 (132): 22–25 (in Russian).

6. Apanasenko G.L. Evolution of bioenergy and human health. SPb 1992: 123 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 18.09.2020

УДК 616.6-007-053.1-02

DOI: 10.17816/pmj37654-60

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ

Т.Г. Пухова^{1}, О.Н. Чиркова², Е.П. Ситникова¹, К.В. Дашичев¹, И.А. Леонтьев¹*

¹Ярославский государственный медицинский университет,

²Областная детская клиническая больница, г. Ярославль, Россия

EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL FEATURES OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF URINARY SYSTEM ORGANS IN CONDITIONS OF ENVIRONMENTAL DISTRESS

T.G. Pukhova^{1}, O.N. Chirkova², E.P. Sitnikova¹, K.V. Dashichev¹, I.A. Leontiev¹*

¹Yaroslavl State Medical University,

²Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

Цель. Установить особенности эпидемиологии и клинических проявлений врожденных пороков развития органов мочевой системы в зоне экологического неблагополучия.

Материалы и методы. Анализировали общую распространенность нефропатий и долю в ней врожденных пороков развития органов мочевой системы в динамике с 2001 по 2019 г. Обследовано 697 пациентов в возрасте 1–18 лет с оценкой клинико-anamnestических, лабораторных, инструментальных, рентгенологических данных в соответствии с диагностическими стандартами и протоколами. Исследовали особенности эпидемиологии и клинических проявлений врожденной патологии почек и мочевых путей в районе с неблагоприятной экологической ситуацией.

Результаты. За последние два десятилетия в детской популяции наблюдается рост общей распространенности нефропатий с увеличением в ней доли врожденных пороков развития органов мочевой

© Пухова Т.Г., Чиркова О.Н., Ситникова Е.П., Дашичев К.В., Леонтьев И.А., 2020

тел. +7 910 974 56 59

e-mail: pukhovat@mail.ru

[Пухова Т.Г. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2; Чиркова О.Н. – врач детского нефрологического отделения; Ситникова Е.П. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 2; Дашичев К.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2; Леонтьев И.А. – ассистент кафедры педиатрии].

© Pukhova T.G., Chirkova O.N., Sitnikova E.P., Dashichev K.V., Leontiev I.A., 2020

tel. +7 910 974 56 59

e-mail: pukhovat@mail.ru

[Pukhova T.G. – (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics № 2; Chirkova O.N. – doctor, Children's Nephrological Unit; Sitnikova E.P. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pediatrics № 2; Dashichev K.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics № 2; Leontiev I.A. – Assistant, Department of Pediatrics № 2].

системы. Эти показатели в районе с высоким уровнем антропогенного загрязнения окружающей среды достоверно выше, чем в районе с относительно благоприятной экологической ситуацией. Выявлены особенности врожденной патологии почек и мочевых путей у пациентов, проживающих в экологически неблагоприятной зоне: наличие дефицита массы, сниженной резистентности, сочетание с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани, более частое присоединение микробно-воспалительного процесса, снижение концентрационной и эвакуаторной функции почек.

Выводы. Указанные особенности эпидемиологии и клинических проявлений врожденных пороков развития органов мочевой системы у пациентов, проживающих в регионе с высоким уровнем загрязнения окружающей среды, необходимо учитывать при осуществлении их медицинского сопровождения

Ключевые слова. Органы мочевой системы, врожденные пороки развития, экология.

Objective. To establish the features of epidemiology and clinical manifestations of congenital malformations of the urinary system in the zone of environmental distress.

Material and methods. We analyzed the overall prevalence of nephropathies and the proportion of congenital malformations of the urinary system in the dynamics from 2001 to 2019; 697 patients aged 1–18 years were examined with assessment of clinical and anamnestic, laboratory, instrumental and radiological data in accordance with diagnostic standards and protocols. We studied the features of epidemiology and clinical manifestations of congenital kidney and urinary tract diseases in an area with an unfavorable environmental situation.

Results. Over the past 2 decades, the general prevalence of nephropathies in the children's population has increased with an elevation in the proportion of congenital malformations of the urinary system. These indicators are significantly higher in an area with a high level of anthropogenic environmental pollution than in an area with a relatively favorable environmental situation. Features of congenital pathology of the kidneys and urinary tract in patients living in an environmentally unfavorable zone were revealed: the presence of mass deficiency, reduced resistance, combination with undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome, more frequent attachment of microbial-inflammatory process, decreased concentration and evacuation function of the kidneys.

Conclusions. These features of epidemiology and clinical manifestations of congenital malformations of the urinary system in patients living in a region with a high level of environmental pollution should be taken into account when carrying out their medical support.

Keywords. Organs of urinary system, congenital malformation, ecology.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается устойчивый рост общей распространенности заболеваний органов мочевой системы (ОМС) в детской популяции. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о существенных изменениях структуры указанной патологии: на фоне уменьшения доли микробно-воспалительных нефропатий значительно выросла частота врожденных пороков развития (ВПР) почек и мочевых путей [1, 2].

Среди факторов, способствующих возникновению, развитию и прогрессированию нефрологической патологии, все большее внимание уделяется неблагоприятным экологическим условиям. Это определяется негативным воздействием разнообразных ксенобиотиков. Наиболее значимыми загрязнителями атмосферного воздуха, почвы и воды, влияющими на формирование врожденных пороков развития ОМС, считаются тяжелые металлы, выхлопные газы автомобильного транспорта, выбросы теплоэлектроцентралей, металлургических комбинатов, нефте-

перерабатывающих и химических производств. Именно детское население крупных городов, перенасыщенных транспортом и промышленными предприятиями, становится первой жертвой экологического неблагополучия [3–5].

Цель работы – установить особенности эпидемиологии и клинических проявлений врожденных пороков развития органов мочевой системы в зоне экологического неблагополучия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего под нашим наблюдением находилось 697 пациентов в возрасте 1–18 лет, в том числе 394 мужского и 303 – женского пола.

Работа проведена в три этапа. На первом из них оценивалась динамика общей распространенности нефропатий и доли в ней ВПР ОМС, для чего анализировали данные годовых отчетов городских районных и областного нефрологов. Для определения влияния антропогенного загрязнения на эпидемиологию указанной патологии сопоставляли районы города Ярославля с относительно благополучной и неблагоприятной экологической ситуацией. Сведения о состоянии воздушной среды, почвы и воды получены из многолетних данных государственного доклада ФБГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ярославской области».

На втором этапе анализировали структуру ВПР ОМС в детской популяции Ярославского региона. Обследование пациентов включало оценку клинико-анамнестических, лабораторных, инструментальных, рентгенологических данных; его программа определялась диагностическими стандартами и протоколами для каждого конкретного заболевания. Нозологическая систематизация

больных проводилась в соответствии с МКБ-10, класс 17 «Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения». Задачей третьего этапа было определение влияния неблагоприятных экологических условий на клинические проявления ВПР ОМС.

Цифровые данные обработаны с применением пакета прикладных программ StatPlus 2009 в среде Windows XP. Характер распределения анализировали методом Шапиро – Уилка. Достоверность различий при нормальном его типе определяли по критерию Стьюдента, при непараметрическом – по критерию Манна – Уитни, при сравнении относительных величин (%) использовали угловое преобразование Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая распространенность нефропатий является интегральной характеристикой эпидемиологической ситуации в отношении болезней ОМС. Установлено (табл. 1), что за последние два десятилетия отмечается значительный рост этого показателя, при этом доля ВПР ОМС в структуре данной патологии также увеличивается.

Учитывая влияние загрязнения окружающей среды на частоту хронической патологии в популяции, мы провели сопоставление этих эпидемиологических показателей в двух районах г. Ярославля (табл. 2). Один из них характеризуется относительно благополучной экологической ситуацией и по данным многолетнего наблюдения имеет достаточно невысокие параметры загрязнения атмосферного воздуха, водной среды и почвы. На территории второго района имеется обширная промышленная зона, и экологическая ситуация здесь отличается неблагополучием, особенно в отношении воздушной среды и почвы.

Таблица 1

Общая распространенность нефропатий и доля врожденных пороков развития органов мочевой системы в городской детской популяции

Период	Общая распространенность болезней ОМС, ‰	Доля ВПР в структуре болезней ОМС, %
2001–2005	57,6 ± 4,3	14,1 ± 1,4
2006–2010	76,6 ± 6,2*	21,4 ± 3,3*
2011–2015	77,7 ± 6,0*	27,9 ± 3,8**
2016–2019	80,4 ± 6,5**	31,9 ± 4,5***

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,005$

Таблица 2

Общая распространенность нефропатий и доля врожденных пороков развития органов мочевой системы в зависимости от экологической ситуации

Район г. Ярославля	Общая распространенность болезней ОМС, ‰	Доля ВПР в структуре болезней ОМС, %
С относительно благоприятной экологической ситуацией	72,3 ± 3,3	24,1 ± 2,7
С высоким уровнем загрязнения окружающей среды	86,6 ± 4,2*	34,4 ± 3,2*

Примечание: * – $p < 0,05$

При сравнительном анализе установлено, что в городском районе с неблагоприятной экологической ситуацией отмечается, как большая общая распространенность заболеваний ОМС, так и доля в ней ВПР ОМС. Эти различия можно объяснить неблагоприятным антенатальным воздействием факторов антропогенного загрязнения окружающей среды. В зависимости от срока беременности, на который оно приходится, у плода могут формироваться те или иные ВПР [6]. Структура ВПР ОМС представлена в табл. 3.

Таким образом, в структуре врожденных пороков развития почек (табл. 3) преобладает гидронефроз, который выявлен у каждого пятого ребенка с ВПС ОМС. При этом более чем у половины этих пациентов (57,5 %) зарегистрирована 3–5-я степени заболевания, что является показанием к немедленному

Таблица 3

Структура врожденных пороков развития органов мочевой системы у детей

Наименование патологии	Частота, %
Агенезия почки	6,4
Гипоплазия почечной ткани	7,6
Дисплазия почечной ткани	0,8
Кистозная почка	11,3
Аномалии взаиморасположения почек	7,6
Дистопия почек	6,1
Гидронефроз	21,7
Удвоение почек	7,8
Уретероцеле	1,2
Мегауретер	9,2
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	17,6
Дивертикул мочевого пузыря	0,6
Киста мочевого пузыря	1,6
Прочие	0,5

оперативному лечению. Среди врожденной патологии мочевых путей доминирует пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Доля больных, нуждающихся в хирургической коррекции (3–5-й степени), составила 79,1 %.

Для определения особенностей клинических проявлений ВПР ОМС у детей, проживающих в зоне антропогенного загрязнения окружающей среды, обследовали группу из 71 ребенка; 47 из них проживали в экологически неблагоприятном (основная группа), а 24 – в относительно благоприятном районе (группа сравнения). Группы были сформированы таким образом, чтобы структура патологии в обеих из них была однородной, что позволило провести их клиническое сопоставление.

Установлена достоверно более высокая частота случаев дефицита массы тела (29,8 против 8,3 %, $p = 0,023$) и сниженной резистентности (34,0 против 4,2 %, $p < 0,005$) у детей основной группы.

При сопоставлении клинических данных анализировали частоту наслоения инфекции (пиелонефрита) и функцию почек. По всем указанным показателям были получены статистически значимые различия, указывающие на большую выраженность поражения мочевой системы у больных основной группы (табл. 4).

Таблица 4

**Клиническая характеристика
детей с врожденными пороками
развития органов мочевой системы, %**

Признак	Группа детей	
	сравнения, $n = 24$	основная, $n = 47$
Наслоение пиелонефрита	41,6	70,2 *
Снижение эвакуаторной функции почек	4,2	63,8 ***
Снижение концентрационной функции	16,7	42,6 *

Примечание: * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,005$.

Общей особенностью пациентов с ВПР ОМС, проживающих в зоне экологического неблагополучия, было наличие синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), симптоматика которого наблюдалась в 63,9 % случаев.

Хорошо известно, что распространенность НДСТ в популяции рассматривается в качестве маркера экологической ситуации [7]. Установлена прямая корреляционная связь между выраженностью соединительнотканной дисплазии и степенью тяжести пороков развития мочевых трактов. Это объясняется изменениями в строении волокон коллагена I и IV типов (фрагментация, хаотичность расположения), в результате чего страдает эластический каркас мочеточников [8]. Показано, что дополнительным фактором нарушения функции почек при ВПР ОМС в сочетании с НДСТ, кроме нарушений структуры коллагена, могут быть изменения элементного состава тела с накоплением в организме алюминия, кадмия, стронция, свинца и снижением уровня молибдена и цинка [9, 10, 11].

Выводы

1. За последние два десятилетия в детской популяции наблюдается рост общей распространенности нефропатий с увеличением в ней доли врожденных пороков развития органов мочевой системы.

2. Указанные показатели достоверно выше в районе с высоким уровнем антропогенного загрязнения окружающей среды по сравнению с территорией, характеризующейся относительно благоприятной экологической ситуацией.

3. Клиническими особенностями врожденных пороков развития органов мочевой системы у пациентов, проживающих в эко-

логически неблагоприятной зоне, являются наличие дефицита массы, сниженной резистентности, сочетание с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани, более частое присоединение микробно-воспалительного процесса, снижение функции почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пухова Т.Н., Спивак Е.М., Леонтьев И.А. Эпидемиология заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в крупном промышленном городе. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 6 (61): 89–91.

2. Jain S., Chen F. Developmental pathology of congenital kidney and urinary tract anomalies. Clin Kidney J 2018; 3 (12): 382–399.

3. Пухова Т.Г., Спивак Е.М., Брагин П.Н., Пасхина М.В. Влияние антропогенного загрязнения окружающей среды на состояние мочевой системы у детей. Ярославский педагогический вестник 2011; 4 (3): 144–147.

4. Isert S., Muller D., Thumfart J. Factors associated with the development of chronic kidney disease in children with congenital anomalies or the kidney and urinary tract. Front Pediatr 2020; 8: 298–303.

5. Савченко О.В. Влияние загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами на здоровье детей дошкольного возраста. Экология человека 2018; 3: 16–20.

6. Janjua H.S., Lam S.K., Gupta V., Krishna S. Congenital anomalies of the kidney, collecting system, bladder and urethra. Pediatrics in review 2019; 12 (40): 619–626.

7. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е. Принципы медицинского сопровождения детей с дисплазией соединительной ткани. Лечащий врач 2018; 11: 66–69.

8. Минаев С.В., Павленко И.В., Чумаков П.И., Мационис А.Э. Особенности морфологических проявлений дисплазии соединительной ткани у детей с аномалиями мочевыделительной системы. Вестник урологии 2017; 3: 22–29.

9. Спивак Е.М., Комракова С.А. Минеральная плотность кости при синдроме гипермобильности суставов в детском возрасте. Вестник Ивановской медицинской академии 2008; 6 (3): 28–32.

10. Спивак Е.М., Комракова С.А. Минеральная плотность кости и особенности ее метаболизма при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. Вестник Ивановской медицинской академии 2010; 1 (15): 36–38.

11. Спивак Е.М., Спиринов Н.Н. Ювенильный шейный остеохондроз. Ярославль 2007; 120.

REFERENCES

1. Pukhova T.N., Spivak E.M., Leont'ev I.A. Epidemiology of diseases of the urinary system in children living in a large industrial city. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii 2016; 6 (61): 89–91 (in Russian).

2. Jain S., Chen F. Developmental pathology of congenital kidney and urinary tract anomalies. Clin Kidney J 2018; 3 (12): 382–399.

3. Pukhova T.G., Spivak E.M., Bragin P.N., Paskhina M.V. Influence of anthropogenic environmental pollution on the state of the urinary system in children. Yaroslavskii pedagogicheskii vestnik 2011; 4 (3): 144–147 (in Russian).

4. Isert S., Muller D., Thumfart J. Factors associated with the development of chronic kidney disease in children with congenital anomalies or the kidney and urinary tract. Front Pediatr 2020; 8: 298–303.

5. Savchenko O.V. Impact of heavy metal pollution on the health of preschool children. *Ekologiya cheloveka* 2018; 3: 16–20 (in Russian).

6. Janjua H.S., Lam S.K., Gupta V., Krishna S. Congenital anomalies of the kidney, collecting system, bladder and urethra. *Pediatrics in review* 2019; 12 (40): 619–626.

7. Chemodanov V.V., Krasnova E.E. Principles of medical support for children with connective tissue dysplasia. *Lechashchii vrach* 2018; 11: 66–69 (in Russian).

8. Minaev S.V., Pavlenko I.V., Chumakov P.I., Matsionis A.E. Features of morphological manifestations of connective tissue dysplasia in children with abnormalities of the urinary system. *Vestnik urologii* 2017; 3: 22–29 (in Russian).

9. Spivak E.M., Komrakova S.A. Bone mineral density in children with joint hypermobility

syndrome. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii* 2008; 6 (3): 28–32 (in Russian).

10. Spivak E.M., Komrakova S.A. Bone mineral density and features of its metabolism in children with undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii* 2010; 1 (15): 36–38 (in Russian).

11. Spivak E.M., Spirin N.N. Juvenile cervical osteochondrosis. *Yaroslavl'* 2007; 120 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 02.09.2020

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.24-036.12:613.63.4
DOI: 10.17816/pmj37661-70

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ У РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Л.А. Паначева, Л.А. Шпагина*

Новосибирский государственный медицинский университет, Россия

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AMONG WORKERS EXPOSED TO INDUSTRIAL AEROSOLS: LITERATURE REVIEW

L.A. Panacheva, L.A. Shpagina*

Novosibirsk State Medical University, Russian Federation

Представлен обзор литературы по формированию хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия промышленных аэрозолей. Показаны высокая частота профессиональных респираторных вредностей, характеристика заболеваний вследствие воздействия загрязнением воздуха производственными и бытовыми поллютантами, аллергенами и токсическими веществами в различных профессиональных группах, а также основные условия для развития пылевой патологии легких.

Ключевые слова. Хроническая обструктивная болезнь легких, промышленные аэрозоли.

The article presents a literature review regarding the formation of chronic obstructive pulmonary disease in conditions of the exposure of industrial aerosols. It shows a high frequency of occupational respiratory hazards, characterizes the diseases caused by air pollution with industrial and indoor pollutants, allergens and toxins in different occupational groups as well as basic conditions for development of dust pathology of the lungs.

Keyword. Chronic obstructive pulmonary disease, industrial aerosols.

© Паначева Л.А., Шпагина Л.А., 2020

тел. +7 923 249 83 45

e-mail: LAP232@yandex.ru

[Паначева Л.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор; Шпагина Л.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации].

© Panacheva L.A., Shpagina L.A., 2020

tel. +7 923 249 83 45

e-mail: LAP232@yandex.ru

[Panacheva L.A. (*contact person) – MD, PhD, Professor; Shpagina L.A. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) выявляется у 6,0 % взрослого населения Земли [1, 2]. Ежегодно от этого заболевания умирает около 2,8 млн человек, составляя 4,8 % всех причин летальных исходов [3]. Предикторами плохой выживаемости пациентов являются степень выраженности бронхообструктивного синдрома, системное воспаление, нарушение пищевого статуса, снижение толерантности к физической нагрузке по результатам теста 6-минутной ходьбы, частота и тяжесть обострений, легочная гипертензия [4].

В течение последних лет в Российской Федерации удельный вес лиц, занятых на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, составляет 45,0–49,2 % [5]. По данным мониторинга условий и охраны труда в России [6] под воздействием нагревающего и охлаждающего микроклимата, а также промышленных аэрозолей (ПА) трудятся 5,3 и 4,6 % рабочих соответственно.

Заболевания респираторной системы, вызванные загрязнением воздушной среды производственными и бытовыми поллютантами, аллергенами и токсическими веществами, диагностируются в 17–63 % случаев. Доказанным фактом считается связь между длительной экспозицией промышленными аэрозолями (ПА), независимо от фактора курения, и развитием бронхиальной обструкции [7–10]. Основными причинами, вызывающими профессиональные заболевания респираторной системы, являются неудовлетворительные условия труда. Так, при добыче каменного и бурого угля, торфа они выявлены в 79,7 % случаев; в металлургическом производстве – в 71,0 %; при добыче металлических руд – в 69,9 %.

По данным Н.Н. Мазитовой [11], частота ХОБЛ среди 1397 рабочих промышленных

предприятий составляет 7,5 %, хронического бронхита (ХБ) – 12,1 %. Обнаружена зависимость «доза – эффект» между уровнями воздействия ПА и формированием ХОБЛ. Степень влияния курения на развитие заболевания в когорте рабочих варьируется от 5 до 40 %. При этом вклад концентрации ПА в вероятность развития ХОБЛ статистически значимо нарастает с увеличением класса условий труда. Так, при контакте с низкими концентрациями ПА (классы условий труда 2 и 3.1) вероятность развития профессиональных заболеваний легких практически не меняется, при классе условий труда 3.2 возрастает на 30 %, при классах 3.3 – 3.4 – на 44 %.

Развитию заболеваний дыхательной системы у работников предприятий черной и цветной металлургии способствуют вредные производственные факторы – повышенная интенсивность теплового облучения работающих от нагретых поверхностей технологического оборудования и открытых источников, повышенный уровень шума, высокая запыленность и загазованность, аллергены, раздражающие и токсический вещества. Доля рабочих мест, находящихся в условиях воздействия вредных и опасных факторов, превышающих гигиенические нормативы, составляет в среднем 70–80 % [12]. Среди работающих в металлургическом производстве при воздействии пыли ванадийсодержащих шлаков, свободного диоксида кремния, оксида марганца и мелкодисперсной пыли чаще диагностируется патология нижних дыхательных путей [13].

Воздействие токсических аэрозолей способствует развитию химического повреждения трахеобронхиального дерева, системного воспаления с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов (IL-8, tumor necrosis factor α). При этом курение –

как основной фактор риска непрофессиональной ХОБЛ – способствует развитию лишь системного воспаления [14, 15]. Клиническая картина ХОБЛ от действия ПА характеризуется преимущественным развитием эмфиземы легких при наличии легкой степени обструктивного синдрома и легочной гипертензии I степени [16].

К ПА, способствующим развитию профессиональной ХОБЛ, относятся пары, газы, пыли, дымы [17, 7, 18–23]; сварочный аэрозоль, содержащий диоксид азота, диоксид серы, озон, марганец, 6-валентный хром и его компоненты [24, 25], кварцсодержащая пыль [26–31], токсичный газ и масляный туман [32, 33], органическая пыль птицефабрик и свиноферм, зерновая и хлопковая [34, 35, 18], угольная [36–38], металлическая пыль и пары металлов [39], диизоцианаты [40, 41], продукты горения [42, 43], индий [44], выхлопные газы дизельных двигателей [45] и кадмий [46, 47].

В настоящее время наиболее часто ХОБЛ формируется под воздействием смешанных аэрозолей (пыль, газы, пары), составляющих 19,0–56,0 %, реже – других (таблица).

**Частота развития ХОБЛ
под воздействием промышленных
аэрозолей [7, 8, 11, 13, 17, 21, 22,
25, 27, 31, 40, 46]**

Промышленные аэрозоли	Частота, %
Органическая пыль (сельскохозяйственная, текстильная, древесная)	14,0–26,8
Неорганическая пыль (кварц, асбест, ванадий, кобальт, уголь и др.)	17,9–19,0
Смешанные аэрозоли (пыль, газы, пары)	19,0–56,0
Химические вещества, биологически активные компоненты (кислоты, щелочи, детергенты, пищевые концентраты)	19,0–28,7

Экспозиция аэрозолей на рабочем месте в сочетании с курением способна в 6–8 раз увеличить риск развития ХОБЛ, что послужило основанием для ее включения в список профессиональных заболеваний, утвержденный приказом Минздравсоцразвития России в 2012 г.

Основными условиями для развития пылевой патологии легких являются содержание в зоне дыхания пылевого аэрозоля в концентрациях, превышающих предельно допустимые (4–10 мг/м³ для частиц размером 5–10 мкм и 2 мг/м³ для частиц размером ≤ 5 мкм); ежедневное пребывание в запыленных условиях свыше 6 ч в сутки или более 2/3 рабочего времени; ежегодная ингаляция свыше 20 г пыли; экспозиция ПА более 10 лет для ХОБЛ; а также предрасполагающие факторы – курение, неблагоприятные условия проживания и отягощенная наследственность.

К факторам, участвующим в нарушении функции внешнего дыхания и формировании бронхообструктивного синдрома у работников различных пылевых профессий, относятся взаимно усиливающие влияние курение, характер ПА и длительность контакта с производственными поллютантами [7, 48, 49].

Исследование патофизиологической связи клинических проявлений ХОБЛ у рабочих пылевых профессий машиностроительной отрасли показало, что химический состав ПА, воздействующих на них, обуславливает различные клинические проявления вентиляционных нарушений у отдельных профессиональных групп. Так, у литейщиков вследствие преимущественного действия кварцсодержащей пыли на ранних этапах возникает бронхиальная обструкция при малой выраженности воспалительного про-

цесса. Смешанная пыль в процессе работы шлифовщика имеет преимущественно механическое раздражающее влияние, при этом вентиляционные нарушения наблюдаются в меньшей степени. У электросварщиков аэрозоль комбинированного состава оказывает токсическое, раздражающее и сенсибилизирующее действие. Для них характерны раннее развитие бронхоспастического синдрома, более тяжелое течение заболевания с частым интенсивным кашлем и нарастающими вентиляционными нарушениями. По мере прогрессирования патологии развиваются эмфизема легких и пневмофиброз, что приводит к развитию дыхательной недостаточности [50].

При сочетанном действии табачного дыма и экспозиции никелем в производственных условиях наблюдается потенцированный негативный эффект на органы дыхания, проявляющийся более ранним и частым развитием ХБ. Развитие ХОБЛ у работников никелевой промышленности определяется воздействием курения. При этом авторами не выявлено существенного потенцирующего эффекта производственных аэрополлютантов на формирование заболевания и влияния курения на развитие токсического пневмосклероза [51].

Выводы

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о важности знания этиологических факторов производственной среды, потенцирующих развитие ХОБЛ. В настоящее время доказана связь между длительностью экспозиции к ПА, увеличением класса условий труда и развитием ХОБЛ. Воздействие токсических аэрозолей способствует развитию повреждения трахеобронхиального дерева, системного воспаления,

эмфиземы легких и легочной гипертензии. Основными факторами формирования ХОБЛ среди работников пылевых профессий являются характер ПА, длительность экспозиции производственных поллютантов и потенцирующее влияние курения.

Библиографический список

1. Akwe J., Fair N. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, Staging and Management International. J of Clinical and Experimental Med Sciences 2016; 2 (2): 13–25.
2. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2017 report), available at: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd>.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. Под ред. А.Г. Чучалина. М. 2018; 89.
4. Sulaiman I., Cushen B., Greene G. Objective assessment of adherence to inhalers by COPD patients. Am J Respir Care Med 2017; 195 (10): 1333–1343.
5. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа 2015, 792.
6. Мониторинг условий и охраны труда в Российской Федерации в 2015 году. М. 2016; 34.
7. Васильева О.С., Гусаков А.А., Гущина Е.Е., Кравченко Н.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких от воздействия производственных аэрозолей. Пульмонология 2013; 3: 49–55.
8. Шпагина Л.А., Котова О.С., Кармановская С.А., Кузнецова Г.В. Хроническая обструктивная болезнь легких, сформиро-

вавшаяся в условиях действия токсического аэрозоля: биомаркеры. Медицина труда и промышленная экология 2015; 9: 159.

9. Kraïm-Leleu M., Lesage F.X., Drame M., Lebargy F., Deschamps F. Occupational Risk Factors for COPD: A Case-Control Study. PLoS One 2016; 11 (8): e0158719.

10. Шабалкин А.И., Пиктушанская Т.Е., Рабичева И.В. Анализ состояния профессиональной заболеваемости и инвалидности вследствие профессиональных заболеваний в Ростовской области. Совершенствование профпатологической помощи в современных условиях: всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Шахты 2016; 234–237.

11. Мазитова Н.Н. Профессиональные факторы риска хронической обструктивной болезни легких: результаты когортного исследования. Казанский медицинский журнал 2011; 4: 537–541.

12. Гугис Н.Н., Пластинин Б.Г. Внедрение современных методов обеспечения охраны труда и промышленной безопасности. Metallurg 2011; 4: 23–26.

13. Шлятников Д.М., Власова Е.М., Пономарева Т.А. Заболевания органов дыхания у работников металлургического производства. Медицина труда и промышленная экология 2012; 12: 16–19.

14. Бачинский О.Н., Бабкина В.И., Прибылов С.А., Иванов В.П., Трубникова Е.В. Системное воспаление при хронической обструктивной болезни легких профессиональной и непрофессиональной этиологии. Человек и его здоровье 2011; 1: 26–32.

15. Paulin L.M., Diette G.B., Blanc P.D., Putcha N., Eisner M.D., Kanter R.E., Belli A.J., Christenson S., Tashkin D.P., Han M., Barr R.G., Hansel N.N. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients

with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: 557–565.

16. Шпагина Л.А., Потеряева Е.Л., Котова О.С., Шпагин И.С., Смирнова Е.Л. Актуальные проблемы пульмонологии в современной профпатологической клинике. Медицина труда и промышленная экология 2015; 9: 11–14.

17. Mehta A.J., Thun G.A., Imboden M., Ferrarotti I., Keidel D., Künzli N., Kromhout H., Miedinger D., Phuleria H., Rochat T., Russi E.W., Schindler C., Schwartz J., Vermeulen R., Luisetti M., Probst-Hensch N. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185 (12): 1292–1300.

18. Васильева О.С., Кравченко Н.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как профессиональное заболевание: факторы риска и проблема медико-социальной реабилитации больных. Российский медицинский журнал 2015; 2: 22–26.

19. Hagstad S., Backman H., Bjerg A., Ekerljung L., Hedman L., Kjell Lindberg A., Torén, Lötvall J., Rönmark E., Lundbäck B. Prevalence and risk factors of COPD among never-smokers in two areas of Sweden. Occupational exposure to gas, dust or fumes is an important risk factor. Respir Med 2015; 109 (11): 1439–1445.

20. Lee S.J., Kim S.W., Kong K.A., Ryu Y.J., Lee J.H., Chang J.H. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease among never-smokers in Korea. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015; 10: 497–506.

21. Würtz E.T., Schlämssen V., Malling T.H., Hansen J. G. Occupational COPD Among Danish never-smokers: a population-based study. Occup Environ Med 2015; 72 (6): 456–459.

22. Alif S.M., Dbarmage S.C., Bowatte G., Bowatte G., Karabali A., Benke G., Dennekamp M., Mehta A.J., Miedinger D., Kinzli N., Probst-Hensch N., Matheson M.C. Occupational exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10 (8): 861–872.
23. Cullinan P. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Br Med Bull* 2012; 104: 143–161.
24. Soyseth V., Johnsen H.L., Kongerud J. Respiratory hazards of metal smelting. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19 (2): 158–162.
25. Сюрин С.А., Никанов А.Н. Особенности бронхолегочной патологии у горнорабочих Кольского Заполярья. *Медицина труда и промышленная экология* 2009; 4: 39–42.
26. Чеботарев А.Г., Гибадулина И.Ю. Характеристика рудничного аэрозоля и профессиональная легочная патология у рабочих высокомеханизированных шахт. *Медицина труда и промышленная экология* 2009; 7: 7–12.
27. Артамонова В.Г., Басова О.Н., Лашина Е.Л. Условия труда и структура профессиональной заболеваемости работников современного производства нерудных строительных материалов. *Медицина труда и промышленная экология* 2009; 3: 36–39.
28. Andersson L., Bryngelsson I.L., Ohlson C.G., Naystrom P. Quartz and dust exposure in Swedish iron foundries. *J Occup Environ Hyg* 2009; 6 (1): 9–18.
29. Brüske I., Thiering E., Heinrich J., Huster K., Nowak D. Biopersistent granular dust and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8 (11): e80977.
30. Möhner M., Möhner M., Kersten N., Gellissen J. Chronic obstructive pulmonary disease and longitudinal changes in pulmonary function due to occupational exposure to respirable quartz. *Occup Environ Med* 2013; 70 (1): 9–14.
31. Baur X., Bakebe P., Vellguth H. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace – an evidence-based approach. *J Occup Med Toxicol* 2012; 7 (1): 19.
32. Cherrie J.W., Brosseau L.M., Hay A., Donaldson K. Low-toxicity dusts: current exposure guidelines are not sufficiently protective. *Ann Occup Hyg* 2013; 57(6): 685–691.
33. Hoppin J.A. Pesticides and respiratory health: where do we go from here. *Occup Environ Med* 2014; 71 (2): 80.
34. Harting J.R., Gleason A., Romberger D.J., Essen S.G., Qiu F., Alexis N., Poole J.A. Chronic obstructive pulmonary disease patients have greater systemic responsiveness to ex vivo stimulation with swine dust extract and its components versus healthy volunteers. *J Toxicol Environ Health A* 2012; 75 (24): 1456–1470.
35. Lai P.S., Christiani D.C. Long-term respiratory health effects in textile workers. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19 (2): 152–157.
36. Castleden W.M., Shearman D., Crisp G., Finch P. The mining and burning of coal: effects on health and the environment. *Med J Aust* 2011; 195 (6): 333–335.
37. Cullinan P. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Br Med Bull* 2012; 104: 143–161.
38. Graber J.M., Stayner L.T., Cohen R.A., Conroy L.M. Respiratory disease mortality among US coal miners; results after 37 years of follow-up. *Occup Environ Med* 2014; 71 (1): 30–39.
39. Khan A.J., Nanchal R. Cotton dust lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13 (2): 137–141.
40. Baur X., Bakebe P., Vellguth H. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace – an evidence-based approach. *J Occup Med Toxicol* 2012; 7 (1): 19.
41. Ruder A.M., Meyers A.R., Bertke S.J. Mortality among styrene-exposed workers in

the reinforced plastic boatbuilding industry. *Occup Environ Med* 2016; 73 (2): 97–102.

42. Schermer T.R., Malbon W., Morgan M., Smith M., Crockett A.J. Chronic respiratory conditions in a cohort of metropolitan fire-fighters: associations with occupational exposure and quality of life. *Int Arch Occup Env Health* 2014; 87 (8): 919–928.

43. Yip J., Webber M.P., Zeig-Owens R., Vossbrinck M., Singh A., Kelly K., Prezant D.J. Clinical services and health outcomes in World Trade Center–exposed firefighters and EMS workers from 2001 to 2016. *Am J Ind Med* 2016; 59 (9): 695–708.

44. Amata A., Chonan T., Omae K., Omae K., Nodera M. High levels of indium exposure relate to progressive emphysematous changes: a 9-year longitudinal surveillance of indium workers. *Thorax* 2015; 70 (11): 1040–1046.

45. Hart J.E., Laden F., Eisen E.A. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in railroad workers. *Occup Environ Med* 2009; 66 (4): 221–226.

46. Cullinan P. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Br Med Bull* 2012; 104: 143–161.

47. Ob C.M., Ob I.H., Lee J.K., Park Y. H., Choe B.-K., Yoon T.-Y., Choi J.-M. Blood cadmium levels are associated with a decline in lung function in males. *Environ Res* 2014; 132: 119–125.

48. Rodríguez E., Ferrer J., Zock J.P., Serra I., Antó J.M., Batlle J., Kromhout H., Vermeulen R., Donaire-González D., Benet M., Balcells E., Monsó E., Gayete A., García-Aymerich J. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients. *PLoS One* 2014; 9: e88426.

49. Мамютина Н.Н., Еремеев Р.Б., Костарев В.Г. Профилактические аспекты профессиональных и производственно обусловленных заболеваний с позиции медицины

труда. Актуальные проблемы безопасности и оценки риска здоровья населения при воздействии факторов среды обитания: материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Пермь, 2016, available at: [hppt: // ferisk.ru/](http://ferisk.ru/)

50. Капустник В.А., Костюк И.Ф., Калмыков А.А. Патофизиологическая связь клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких у рабочих пылевых профессий машиностроения с условиями труда. Тезисы XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М. 2011; 227–228.

51. Шилов В.В., Сюрин С.А. Влияние курения и производственных аэрополлютантов на респираторное здоровье работников никелевой промышленности. Медицина труда и промышленная экология 2015; 11: 40–44.

REFERENCES

1. Akwe J., Fair N. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, Staging and Management International. *J of Clinical and Experimental Med Sciences* 2016; 2 (2): 13–25.

2. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2017 report), available at: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd>.

3. Chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskie rekomendacii*. Pod red. A.G. Chuchalin. Moscow 2018; 89 (in Russian).

4. Sulaiman I., Cushen B., Greene G. Objective assessment of adherence to inhalers by COPD patients. *Am J Respir Care Med* 2017; 195 (10): 1333–1343.

5. Occupational diseases of the respiratory system: *Nacional'noe rukovodstvo*. Pod red.

F. Izmerova, A.G. Chuchalina. Moscow: GEOTAR–Media 2015; 792 (in Russian).

6. Monitoring of conditions and labor protection in Russian Federation in 2015. Moscow 2016; 34 (in Russian).

7. Vasilieva O., Gusakov A.A., Gushina E.E., Kravchenko N.Yu. Chronic obstructive pulmonary disease from exposure to industrial aerosols. *Pul'monologija* 2013; 3: 49–55 (in Russian).

8. Shpagina L. A., Kotova O.S., Karmanovskaya S.A., Kuznetsova G.V. Chronic obstructive pulmonary disease formed under the action of toxic aerosol: biomarkers. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* 2015; 9: 159 (in Russian).

9. Kraïm–Leleu M., Lesage F.X., Drame M., Lebagry F., Deschamps F. Occupational Risk Factors for COPD: A Case–Control Study. *PLoS One* 2016; 11 (8): e0158719.

10. Shabalkin A. I., Piktushanskaya T. E., Rabicheva I. V. Analysis of the state of occupational morbidity and disability due to occupational diseases in the Rostov region Improvement of occupational pathology care in modern conditions: Vserossijskaja nauchno–prakticheskaja konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem. *Shakhty* 2016; 234–237 (in Russian).

11. Mazitova N.N. Occupational risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: results of a cohort study. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2011; 4: 537–541 (in Russian).

12. Gugis N.N., Plastinin B.G. Introduction of modern methods of ensuring labor protection and industrial safety. *Metallurg* 2011; 4: 23–26 (in Russian).

13. Shlyapnikov D.M., Vlasova E.M., Ponomareva T.A. respiratory Diseases in workers of metallurgical production. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* 2012; 12: 16–19 (in Russian).

14. Bachinsky O.N., Babkina V.I., Pribylov S.A., Ivanov V.P., Trubnikova E.V. Systemic inflam-

mation in chronic obstructive pulmonary disease of professional and non-professional etiology. *Chelovek i ego zdorov'e* 2011; 1: 26–32 (in Russian).

15. Paulin L.M., Diette G.B., Blanc P.D., Putcha N., Eisner M.D., Kanner R.E., Belli A.J., Christenson S., Tashkin D.P., Han M., Barr R.G., Hansel N.N. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 557–565.

16. Shpagina L.A., poteryaeva E.L., Kotova O.S., Shpagin I.S., Smirnova E.L. Actual problems of pulmonology in modern occupational pathology clinic. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* 2015; 9: 11–14 (in Russian).

17. Mehta A.J., Thun G.A., Imboden M., Ferrarotti I., Keidel D., Künzli N., Kromboud H., Miedinger D., Phuleria H., Rochat T., Russi E.W., Schindler C., Schwartz J., Vermeulen R., Luisetti M., Probst-Hensch N. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185 (12): 1292–1300.

18. Vasilyeva O.S., Kravchenko N.Yu. Chronic obstructive pulmonary disease as an occupational disease: risk factors and the problem of medical and social rehabilitation of patients. *Rossiiskij medicinskij zhurnal* 2015; 2: 22–26 (in Russian).

19. Hagstad S., Backman H., Bjerg A., Ekerljung L., Hedman L., Kjell Lindberg A., Torén, Lötvall J., Rönmark E., Lundbäck B. Prevalence and risk factors of COPD among never-smokers in two areas of Sweden. Occupational exposure to gas, dust or fumes is an important risk factor. *Respir Med* 2015; 109 (11): 1439–1445.

20. Lee S.J., Kim S.W., Kong K.A., Ryu Y.J., Lee J.H., Chang J.H. Risk factors for chronic ob-

structive pulmonary disease among never-smokers in Korea. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 497–506.

21. Würtz E.T., Schlünssen V., Malling T.H., Hansen J.G. Occupational COPD Among Danish never-smokers: a population-based study. *Occup Environ Med* 2015; 72 (6): 456–459.

22. Alif S.M., Dharmage S.C., Bowatte G., Bowatte G., Karahalios A., Benke G., Dennekamp M., Mehta A.J., Miedinger D., Künzli N., Probst-Hensch N., Matheson M.C. Occupational exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10 (8): 861–872.

23. Cullinan P. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Br Med Bull* 2012; 104: 143–161.

24. Soyseth V., Johnsen H.L., Kongerud J. Respiratory hazards of metal smelting. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19 (2): 158–162.

25. Syurin S. A., Nikanov A. N. Features of bronchopulmonary pathology in miners of the Kola polar region. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* 2009; 4: 39–42 (in Russian).

26. Chebotarev A.G., Gibadulina I.Yu. Characteristics of mine aerosol and occupational pulmonary pathology in workers of highly mechanized mines. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* 2009; 7: 7–12 (in Russian).

27. Artamonova V.G., Basova O.N., Lashina E.L. working Conditions and structure of occupational morbidity of workers of modern production of non-metallic construction materials. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* 2009; 3: 36–39 (in Russian).

28. Andersson L., Bryngelsson I.L., Ohlson C.G., Naystrom P. Quartz and dust exposure in Swedish iron foundries. *J Occup Environ Hyg* 2009; 6 (1): 9–18.

29. Brüske I., Thiering E., Heinrich J., Huster K., Nowak D. Biopersistent granular dust

and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8 (11): e80977.

30. Möhner M., Möhner M., Kersten N., Gellissen J. Chronic obstructive pulmonary disease and longitudinal changes in pulmonary function due to occupational exposure to respirable quartz. *Occup Environ Med* 2013; 70 (1): 9–14.

31. Baur X., Bakebe P., Vellguth H. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace – an evidence-based approach. *J Occup Med Toxicol* 2012; 7 (1): 19.

32. Cherrie J.W., Brosseau L.M., Hay A., Donaldson K. Low-toxicity dusts: current exposure guidelines are not sufficiently protective. *Ann Occup Hyg* 2013; 57(6): 685–691.

33. Hoppin J.A. Pesticides and respiratory health: where do we go from here. *Occup Environ Med* 2014; 71 (2): 80.

34. Harting J.R., Gleason A., Romberger D.J., Essen S.G., Qiu F., Alexis N., Poole J.A. Chronic obstructive pulmonary disease patients have greater systemic responsiveness to ex vivo stimulation with swine dust extract and its components versus healthy volunteers. *J Toxicol Environ Health A* 2012; 75 (24): 1456–1470.

35. Lai P.S., Christiani D.C. Long-term respiratory health effects in textile workers. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19 (2): 152–157.

36. Castleden W.M., Shearman D., Crisp G., Finch P. The mining and burning of coal: effects on health and the environment. *Med J Aust* 2011; 195 (6): 333–335.

37. Cullinan P. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Br Med Bull* 2012; 104: 143–161.

38. Graber J.M., Stayner L.T., Cohen R.A., Conroy L.M. Respiratory disease mortality among US coal miners; results after 37 years of follow-up. *Occup Environ Med* 2014; 71 (1): 30–39.

39. Khan A.J., Nanchal R. Cotton dust lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13 (2): 137–141.
40. Baur X., Bakebe P., Vellguth H. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace – an evidence-based approach. *J Occup Med Toxicol* 2012; 7 (1): 19.
41. Ruder A.M., Meyers A.R., Bertke S.J. Mortality among styrene-exposed workers in the reinforced plastic boatbuilding industry. *Occup Environ Med* 2016; 73 (2): 97–102.
42. Schermer T.R., Malbon W., Morgan M., Smith M., Crockett A.J. Chronic respiratory conditions in a cohort of metropolitan fire-fighters: associations with occupational exposure and quality of life. *Int Arch Occup Env Health* 2014; 87 (8): 919–928.
43. Yip J., Webber M.P., Zeig-Owens R., Vossbrinck M., Singh A., Kelly K., Prezant D.J. Clinical services and health outcomes in World Trade Center-exposed firefighters and EMS workers from 2001 to 2016. *Am J Ind Med* 2016; 59 (9): 695–708.
44. Amata A., Chonan T., Omae K., Omae K., Nodera M. High levels of indium exposure relate to progressive emphysematous changes: a 9-year longitudinal surveillance of indium workers. *Thorax* 2015; 70 (11): 1040–1046.
45. Hart J.E., Laden F., Eisen E.A. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in railroad workers. *Occup Environ Med* 2009; 66 (4): 221–226.
46. Cullinan P. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Br Med Bull* 2012; 104: 143–161.
47. Oh C.M., Oh I.H., Lee J.K., Park Y.H., Choe B.-K., Yoon T.-Y., Choi J.-M. Blood cadmium levels are associated with a decline in lung function in males. *Environ Res* 2014; 132: 119–125.
48. Rodriguez E., Ferrer J., Zock J.P., Serra I., Antó J.M., Batlle J., Kromhout H., Vermeulen R., Donaire-González D., Benet M., Balcells E., Monsó E., Gayete A., Garcia-Aymerich J. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients. *PLoS One* 2014; 9: e88426.
49. Malyutina N.N., Ereemeev R.B., Kostarev V.G. Preventive aspects of occupational and production-related diseases from the position of occupational medicine. Aktual'nye problemy bezopasnosti i ocenki riska zdorov'ja naselenija pri vozdejstvii faktorov sredy obitanija: materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem Perm', 2016 (in Russian), available at: <http://ferisk.ru/>.
50. Kapustnik V.A., Kostyuk I.F., Kalmykov A.A. Pathophysiological relationship of clinical manifestations of chronic obstructive pulmonary disease in workers of dusty engineering professions with working conditions. Tezisy HHV Nacional'nogo kongressa po boleznyam organov dyhanija, Moscow 2011; 227–228 (in Russian).
51. Shilov V.V., Syurin C.A. Influence of Smoking and industrial aeropollutants on the respiratory health of workers in the Nickel industry. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija* 2015; 11: 40–44 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 03.10.2020

УДК 618.33

DOI: 10.17816/pmj37671-80

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА

М.В. Федченко*, Ю.С. Масленникова*Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия*

PREGNANCY MANAGEMENT TACTICS IN FETAL HEMOLYTIC DISEASE. LITERATURE REVIEW

M.V. Fedchenko*, Yu.S. Maslennikova*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation*

Гемолитическая болезнь плода – это один из видов патологических отклонений в развитии плода, причиной которого становится изоиммунная гемолитическая анемия. Зависимо от степени тяжести данной патологии, она может отражаться на развитии плода как в легкой форме, которая проходит практически бесследно, так и в сложной форме, которая может привести к смерти плода.

При проведении своевременного диагностического исследования, направленного на выявление данной патологии, тактика ведения беременности будет отличаться, что позволит сохранить беременность, а также обеспечит нормальное развитие плода до момента рождения.

Для определения тактики, которая будет использоваться при ведении беременности, необходимо провести своевременную диагностику, позволяющую не только выявить признаки гемолитической болезни плода, но и ее степень. В зависимости от того, в какой мере развито данное заболевание, действия, направленные на его сдерживание, будут отличаться. Так, если заболевание проявляется в легкой форме, за беременной ведутся тщательные наблюдения, а также проводятся повторные диагностические исследования, в случае выявленной тяжелой формы заболевания осуществляются регулярные внутриутробные переливания крови плоду.

При беременности с выявленной гемолитической болезнью у плода тактика ведения будет отличаться от стандартной, а ее правильный выбор позволит обеспечить нормальное развитие плода и своевременные роды с минимальным риском как для матери, так и для ребенка.

Ключевые слова. Беременность, гемолитическая болезнь плода, патология, антитела, сенсibilизация.

Hemolytic disease of the fetus is one of the types of pathological abnormalities in the development of the fetus, the reason of which is isoimmune hemolytic anemia. Depending on the degree of severity of this pathology, it can influence the development of the fetus both in a mild form, practically leaving no trace and in a severe form, which can cause fetal death.

© Федченко М.В., Масленникова Ю.С., 2020

тел. +7 988 957 07 97

e-mail: Fedmary@mail.ru

[Федченко М.В. (*контактное лицо) – студентка; Масленникова Ю.С. – студентка].

© Fedchenko M.V., Maslennikova Yu.S., 2020

tel. +7 988 957 07 97

e-mail: Fedmary@mail.ru

[Fedchenko M.V. (*contact person) – student; Maslennikova Yu.S. – student].

When carrying out a timely diagnostic research to detect this pathology, tactics of pregnancy management should differ, that will allow maintaining of pregnancy and ensure normal development of the fetus just until the moment of childbirth. To determine the tactics, which will be used during pregnancy management, it is necessary to identify not only the symptoms of hemolytic diseases of the fetus but its degree as well. Depending on the degree of severity of this disease, the activities will differ. If the disease is developing in a mild form, a pregnant woman is thoroughly observed and repeatedly diagnosed; if it is a severe form, intrauterine fetal blood transfusions are regularly conducted. The tactics of managing pregnancy with the detected fetal hemolytic disease will differ from the standard one and its right choice will ensure normal development of the fetus and term labor with minimum risks for both a mother and a child.

Keywords. Pregnancy, fetal hemolytic disease, pathology, antibodies, sensitization.

ВВЕДЕНИЕ

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБПН) – это изоиммунная гемолитическая анемия, которая проявляется в случае несовместимости антигенов, расположенных в эритроцитах крови плода с материнскими антителами [1–3].

За счет того, что только на территории РФ ежегодно данная патология выявляется у 0,6 % новорожденных, существует необходимость определения тактики ведения беременности, с выявлением данной патологии у будущей роженицы для определения всех мер, которые могут использоваться для снижения риска смертности плода или развития патологических отклонений без вреда для матери [4].

Исследованы особенности ведения беременности когда выявлена гемолитическая болезнь плода с учетом степени риска развития патологий.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного – это заболевание, которое возникает в случае, когда антитела материнского организма вызывают разрушение эритроцитов плода и в редких случаях могут подавлять формирование и развитие костного мозга. Данный процесс становится причиной развития у плода анемии, в сложных случаях вызывая отек, асцит, сердечную

недостаточность и даже смерть. Также у детей, у которых установлен диагноз ГБПН, довольно часто наблюдается гипербилирубинемия в острой форме и гипорегенеративная анемия, проявляющаяся спустя несколько недель, а иногда даже месяцев после рождения ребенка [5, 6].

При определении тактики ведения беременности с выявленной иммунолитической несовместимостью крови матери и плода необходимо определить степень сенсибилизации, провести раннюю диагностику, с помощью которой выявить достоверность развития гемолитической болезни у плода, а также возможность лечения данной патологии, определить сроки, которые могут считаться оптимальными для родов. Выявление у беременной, имеющей резус-отрицательный фактор крови, гемотрансфузии без учета резус-принадлежности, самопроизвольного прерывания беременности, рождения ребенка с диагностированной ГБПН либо антенатальной смерти плода – все это свидетельствует о том, что данная беременность может быть прогностически неблагоприятной и ее течение может быть абсолютно непредсказуемым [6, 7].

Диагностика ГБПН. Для своевременного определения ГБПН во время беременности, все без исключения беременные женщины должны проходить обследование, вклю-

чающее анализ крови на определение ABO, RhD, тест, направленный на выявление антител (непрямой тест на определение антиглобулинов), выявляющий антитела IgG [2, 8].

Определение диагноза «резус-сенсibilизация» осуществляется за счет выявления в сыворотке крови беременной «неполных» резус-антител, относящихся к группам блокирующих и агглютинирующих. Именно эти антитела относятся к обобщенной группе IgG. Данная группа антител отличается от прочих маленькой молекулярной массой, что позволяет им легко проникать сквозь плаценту, провоцируя развитие ГБП.

«Полные» антитела принадлежат к иммуноглобулинам, имеющим большую молекулярную массу, которые не способны проникать сквозь плаценту и относятся к иммуноглобулинам группы М. За счет того что данная группа иммуноглобулинов не проникает в плаценту, оказать влияние на развитие у плода ГБП она не способна.

Для определения уровня иммунизации беременной проводят титр антител. При проведении данного исследования сыворотку крови разбавляют, но способность агглютинировать резус-положительные эритроциты при этом сохраняется. В пропорциональном соотношении титр антител может быть: 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 и т.д. [4, 7, 8]

Определяя вероятность развития тяжелой формы ГБП, отслеживают наличие двух классов антител IgG1 и IgG3. Если выявлены оба класса антител, то говорят о высокой вероятности развития ГБП в сложной форме.

В случае ведения беременности у женщин с отрицательным резус-фактором крови исследования, направленные на выявление резус-антител, необходимо проводить ежемесячно, начиная с 8-й недели беременности. Если ведется беременность у женщи-

ны, имеющей отягощенный акушерский анамнез, то при проведении титра антител может быть выявлен показатель 1:16 или даже выше. Если такие показатели были зафиксированы, то на 22–23-й неделе беременности необходимо направить женщину на консультацию в диагностический центр, где будет проведено повторное исследование, а также определена необходимость проведения инвазивных процедур. В прочих случаях, если выявлена резус-сенсibilизация, беременная направляется на консультацию в перинатальный центр или стационар III уровня на 32–33-й неделе беременности.

Конечно, диагностика ГБП не может быть основана только на клиническом анализе крови, ведь для определения всех возможных отклонений необходимо провести комплексное обследование матери и плода. Комплексное обследование включает в себя оценку анамнеза, титр резус-антител, данные УЗД (ультразвуковой диагностики), результаты фето- и плацентометрии, результаты исследования деятельности сердца плода, биофизический профиль плода, данные исследования околоплодных вод, с определением уровня оптической плотности билирубина, а также исследование крови плода на определение показателей гематокрита и гемоглобина [2, 4, 9].

Учитывая тот факт, что проведение УЗД является обязательным исследованием для беременных на сроках 12–16 недель и 32–34 недели, результаты могут быть использованы и для диагностики ГБП. За счет того что на каждом сроке беременности толщина плаценты отличается и имеет зафиксированные нормальные показатели, отклонения от этих данных могут быть использованы как признаки проявления ГБП. Также при проведении УЗД анализируются размеры печени плода и окружность живота бере-

менной, полученные результаты поддаются сравнению с нормальными показателями. Главными признаками ГБП при проведении УЗИ является увеличение толщины плаценты, особенно на ранних сроках беременности, увеличение размеров печени и селезенки плода. Кроме прочего, именно с помощью УЗИ можно определить отечную форму ГБП, характерными признаками которой являются: значительное увеличение толщины плаценты (плацентомегалия), одновременное значительное увеличение в размерах как печени, так и селезенки у плода (гепатоспленомегалия), большое количество околоплодных вод (многоводье), асцит [4, 5, 7].

Также для диагностики ГБП применяют инвазивные методы исследования, среди которых: амниоцентез и кордоцентез.

Амниоцентез – это процедура, которая предусматривает извлечение амниотической жидкости из матки через брюшную стенку для дальнейшего ее исследования. Применяется данная процедура для определения хромосомных нарушений либо для диагностики ГБП. Данная процедура проводится в большинстве случаев на 15–20-й неделе беременности, так как на ранних сроках она несет угрозу жизни плода.

При развитии у плода ГБП амниоцентез позволяет отследить уровень билирубина в крови плода, что закономерно отражается и на его содержании в амниотической жидкости [9, 10].

Кордоцентез – это инвазивный метод исследования, заключающийся в исследовании пупочной крови, которая забирается путем пункции пуповины. Как правило, кордоцентез проводят на 18-й неделе беременности, но для определения гемолитической болезни плода исследование осуществляется на 24-й неделе беременности. Главными

предпосылками к проведению данного исследования служат: отягощенный акушерский анамнез, в котором отражаются данные о предыдущих сложных беременностях, с возможной анте-, интра-, постнатальной гибелью детей от гемолитической болезни, перенесенные беременной ранее неоднократные переливания крови, высокий показатель титра антител, а также результаты УЗИ, указывающие на утолщение стенки матки и увеличение размеров печени и селезенки плода [4, 7, 9, 11, 12].

При исследовании полученной в результате пункции пуповины крови плода определяется его группа крови, резус-фактор, уровень гемоглобина, показатель гематокрита. Именно уровень гематокрита используется для определения степени сложности ГБП, за счет того, что он является показателем компенсаторных возможностей гемопоэза. Степень тяжести ГБП выше тогда, когда показатель гематокрита ниже [4, 7].

Тактика ведения беременности при ГБП. В зависимости от полученных результатов исследования тактика ведения беременности будет отличаться. Если у плода определяется негативный резус-показатель, то вероятность развития гемолитической болезни плода снижается, и далее беременная переводится в статус «неиммунизированной пациентки». Если же у плода подтверждается позитивный резус-показатель, а прочие показатели находятся в пределах допустимой нормы (показатели гемоглобина и гематокрита), то повторное исследование может быть проведено не ранее чем через четыре недели. Для назначения процедуры кордоцентеза, у беременной должны быть пройдены все перечисленные ранее исследования, а их результаты должны указывать на необходимость проведения данной процедуры [4, 7, 9].

После того как диагноз гемолитической болезни плода окончательно подтвержден, возникает необходимость лечения данной патологии для сохранения жизни плода без причинения вреда матери. Одним из оптимальных способов лечения является внутриутробное внутрисосудистое переливание крови плоду – внутриутробная гемотрансфузия. Среди прочих методов лечения используют: десенсибилизирующую терапию, пересадку кожного лоскута от мужа, гемосорбцию, плазмаферез, медикаментозное лечение внутривенным введением иммуноглобулинов, иммунсорбция. Среди перечисленных методов лечения наиболее действенным признано внутриутробное переливание крови, эффективность прочих методов является не до конца доказанной, а в некоторых случаях имеет сомнительные результаты [4, 7, 9, 11–14].

Процедура проведения внутриутробного переливания крови назначается для того, чтобы снизить риск развития отечной формы гемолитической болезни плода, повысить показатели гемоглобина и гематокрита для пролонгации беременности.

При проведении процедуры внутриутробного переливания, предварительно осуществляется исследование крови плода, полученной вследствие процедуры кордоцентеза. На основании результатов, с учетом предполагаемой массы плода на определенном сроке беременности, определяется количество крови, необходимой для осуществления переливания. На время процедуры двигательная активность плода снижается за счет введения неполяризующих мышечных блокаторов.

Во время внутриутробной гемотрансфузии используют только свежие клетки крови, от доноров, имеющих I (0) группу крови и отрицательный резус-фактор. На основании крови формируется эритроцитарная масса

(ЭМОЛТ), в составе которой содержатся лейкоциты и тромбоциты. Для введения эритроцитарной массы применяют пункционную иглу, а скорость введения очень низкая и не превышает показателя 1 мл за минуту.

Учитывая тот факт, что для проведения кордоцентеза изначально берется кровь для анализа и повторная диагностика проводится в конце процедуры переливания, потерянный объем добавляется в ту массу, которая будет влита плоду. Повторный забор крови проводится для определения показателей гемоглобина и гематокрита после переливания [4, 5, 7–9, 14, 15].

Учитывая срок беременности при осуществлении первичной процедуры гемотрансфузии, применяется решение о ее повторном назначении при необходимости. При проведении переливаний крови многократно принято считать, что последнее переливание должно осуществляться на сроке 33–35 недель беременности, что позволяет женщине родить здорового зрелого ребенка на сроке 37 недель и более. За счет того что плод является зрелым, удастся избежать ряда осложнений, которые могут быть вызваны незрелостью плода и стать летальными для него при выявленной тяжелой форме гемолитической болезни.

Довольно часто беременность пациенток, у которых диагностирована ГБП в тяжелой форме, при осуществлении процедур инвазивной диагностики, сопровождается связанными с ними осложнениями.

Следствиями амнио- и кордоцентеза может быть: занесение инфекции, преждевременное повреждение плодных оболочек, сопровождающееся преждевременным излитием околоплодных вод, возможны отслойка плаценты, кровоизлияние у матери и плода, брадикардии плода, преждевременные роды [11, 14, 16, 17].

Такое осложнение, как кровотечение из пунктируемого кровеносного сосуда, было исследовано рядом ученых, среди которых C.P. Weiner (1990); A. Chidini et al. (1993), C. Liao et al. (2006), T. Wataganara et al. (2006; 2011), Э.К. Айламазян (2014). Данный тип осложнений был выявлен у 5–40 % пациентов, но сведения, предоставленные Э.К. Айламазяном, указывают, что при пунктировании пуповинной артерии количество кровотечений выше, нежели из пуповинной вены, вследствие чего на данном этапе процедура пункции проводится исключительно на пупочной вене [4, 7, 10, 18].

Осуществление процедуры кордоцентеза также может стать и причиной гибели плода, о чем говорят в своих исследованиях D.S. Maxwell et al. (1991); B.W. Boulot et al. (1993), Э.К. Айламазян и соавт. (1993; 1998; 2014), но при этом все исследователи сходятся в том, что при правильном проведении эффект процедуры является положительным. Среди факторов риска они определяют назначение процедуры кордоцентеза до 21-й недели беременности, наличие патологических отклонений у плода, хронической гипоксии, возможных пороков развития [4, 7, 17, 18].

При проведении процедуры внутриутробного переливания крови также возможны осложнения, среди которых: кровотечение, характеризующееся как плодово-материнское, кровотечение из сосуда, использованного для пунктирования, появление гематомы на пуповине, формирование тромбоза пуповины, хориоамнионит, излитие околоплодных вод, проявление рефлексоторной брадикардии, а также, в редких случаях и при проведении переливания плоду, находящемуся в высокой группе риска за счет выявленных сопутствующих патоло-

гий либо выявленной отечной формы гемолитической болезни, внутриутробная гибель плода.

Подготовка к родам при ГБП. Когда приближается срок родов, при диагнозе ГБП необходимо учитывать необходимость разрешения проведения родов досрочно, так как количество резус-антител, поступающих к плоду, значительно увеличивается. Оптимальным вариантом является прерывание беременности на сроке 40 недель либо на сроках, приближенных к доношенным. Если же родоразрешение является ранним, то у ребенка может развиваться дистресс-синдром, причиной которого является не только гемолитическая болезнь, а тот факт, что у него не до конца сформированы органы, вследствие чего они не способны выполнять свои функции качественно (особенно остро отражается на здоровье ребенка неспособность функционировать легких и печени). Если же объективные данные указывают на то, что гемолитическая болезнь плода развита в тяжелой форме, то роды могут проходить в более ранние сроки [4, 7, 9, 11, 14].

В зависимости от особенностей протекания беременности, при наличии резус-сенсibilизации, готовности родовых путей родоразрешение может иметь существенные отличия. Если клинические признаки тяжелой формы ГБП на сроке беременности свыше 36 недель не выявлены, а шейка матки характеризуется как зрелая, роды ведут естественными родовыми путями. Во время родов за плодом осуществляется тщательное наблюдение, целесообразным является применение кардиомониторного контроля для анализа состояния плода.

Если же у плода тяжелая форма гемолитической болезни, то назначают оперативное родоразрешение путем кесарева сече-

ния. Операция назначается для избегания возможного травматизма плода во время родов. При диагностированной отечной форме гемолитической болезни родоразрешение путем кесарева сечения является обязательным, независимо от готовности родовых путей, предлежания плода, возможных сопутствующих патологий [4, 10, 11, 19, 20].

Для профилактики развития гемолитической болезни у плода следует осуществлять профилактику развития резус-сенсibilизации. Среди средств профилактики оптимальными являются:

- любое переливание крови, осуществляемое с учетом резус-фактора крови как пациента, так и донора,
- сохранение первой беременности у женщины, имеющей отрицательный резус-фактор крови;
- возможна специфическая профилактика, которая заключается в использовании антирезус-иммуноглобулинов [20–23].

Выводы

Несмотря на то что медицина быстро развивается и каждый день изобретают новые способы лечения ряда болезней, проблема терапии гемолитической болезни плода остается одной из актуальных и характеризуется довольно высоким показателем смертности. При своевременной и правильной диагностике можно определить данную патологию у плода, диагностировать степень ее сложности, что позволит оказать беременной женщине необходимую медицинскую помощь, сохранить беременность и обеспечить нормальное развитие плода, без нанесения вреда матери.

Конечно, использование перечисленных приемов диагностики и лечения имеет

определенные риски, но при правильном подходе они являются минимальными, о чем свидетельствуют результаты исследований ряда ученых.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Gleason C.A., Devaskar S.U.* Avery's diseases of the newborn. 9th Ed. Elsevier Saunders 2011; 1520.
2. *Gomella T.L.* Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 7th ed. Medical Publishing Division 2013; 1113.
3. Неонатология: национальное руководство: краткое издание. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа 2013; 896.
4. Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода: клинические рекомендации (протокол). Под ред. Г.М. Савельевой. Письмо Министерства здравоохранения от 18.05.2017 г. № 15–4/10/2–3300, available at: <http://www.transfusion.ru/2017/08-09-2.pdf>
5. *Meghan Delaney, Dana C. Matthews* Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn Great expectations: hematology in pregnancy. December 5, 2015. available at: <https://ashpublications.org/hematology/article/2015/1/146/20756/Hemolytic-disease-of-the-fetus-and-newborn>
6. *Kaplan M., Na'amad M., Kenan A. et al.* Failure to predict hemolysis and hyperbilirubinemia by IgG subclass in blood group A or B infants born to group O mothers. *Pediatrics* 2009; 123 (1): e132–e137.
7. Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенсibilизацией. Диагностика, лечение, профилактика: письмо Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16.12.2011 № 15-4/10/2-12699, available at: <http://docs.cntd.ru/document/902328227>

8. *Gleason C.A., Devaskar S.U.* Avery's diseases of the newborn. 9th Ed. Elsevier Saunders. 2011; 1520.
9. *Sinha S., Miall L., Jardine L.* Essential neonatal medicine. 5th ed. Wiley-blackwell 2012; 388.
10. *Маркелова А.Н., Мельников В.А., Тюмина О.В.* Возможность перинатальной диагностики резус-фактора плода по крови беременной женщины. Фундаментальные исследования 2012; 12 (2): 298–300.
11. *Белуга М.В.* Диагностика и внутриутробная коррекция анемии при гемолитической болезни плода. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2012; 2: 37–40.
12. American Association of Blood Banks. Ed 18 Bethesda, MDAABB Press Technical Manual 2014
13. *Иванова А.В., Захарова С.Ю., Косовцова Н.В., Павличенко М.В., Генералов А.Е.* Особенности течения неонатального периода у новорожденных, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 1: 44–48.
14. *Шейбак Л.Н.* Современные представления об особенностях гемолитической болезни плода и новорожденного. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2015; 1.
15. *Михайлов А.В., Константинова Н.М., Пигина Т.В.* Внутриматочные переливания крови плоду как способ лечения отечной формы гемолитической болезни. Акушерство и гинекология 1990; 7: 41–44.
16. *GloriaTooRichard L.* Berkowitz Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care (Second Edition) 2018; 475–478.e1.
17. *Савельева Г.М.* Резус-сенсибилизация. Гемолитическая болезнь плода: диагностика, лечение, профилактика. Пути снижения младенческой заболеваемости и смертности: методические рекомендации. М.: РАМН 2019; 48.
18. *Fateme Tara, Marzieh Lotfalizadeh, Somayeh Moeindarbari* Electron Physician. 2016, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5053461/>
19. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа 2013; 1200, available at: https://www.ulsu.ru/media/uploads/ninabaratyuk%40mail.ru/2017/01/10/national_leadership_in_obstetrics_2013.pdf
20. *Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н., Карпова А.Л., Карпов Н.Ю., Сенькевич О.А., Сон Е.Д.* Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению гемолитической болезни новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение 2015; 2: 87–101.
21. *Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Прокитте Г.* Неонатология: практические рекомендации: пер. с нем. М.: Мед. лит. 2011; 592.
22. *Ожерельева М.А., Кравченко Е.Н., Ветров В.В., Иванов Д.О., Кукулина Л.В.* Профилактика гемолитической болезни плода и новорожденного и ее тяжелых форм при резус-конфликте. Детская медицина Северо-Запада 2015; 3 (6): 42–48.
23. *Котикович Ю.С.* Новая стратегия профилактики гемолитической болезни новорожденных. Український медичний часопис. Актуальні питання клінічної практики 2013; 2 (94).

REFERENCE

1. *Gleason C.A., Devaskar S.U.* Avery's diseases of the newborn. 9th Ed. Elsevier Saunders. 2011; 1520.

2. Gomella T.L. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 7th ed. Medical Publishing Division 2013; 1113.
3. Volodin N.N. Neonatology. National guide: short edition. Moscow: GEOTAR-Media 2013; 896 (in Russian).
4. Savelyeva G.M. Rhesus – sensitization. Hemolytic disease of the fetus. Clinical guidelines (protocol). Under. ed. G.M. Savelyeva – Letter from the Ministry of Health dated 05/18/2017. No. 15-4 / 10 / 2-3300 (in Russian), available at: <http://www.transfusion.ru/2017/08-09-2.pdf>.
5. Meghan Delaney, Dana C. Matthews Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn Great expectations: hematology in pregnancy. December 5, 2015. available at: <https://ashpublications.org/hematology/article/2015/1/146/20756/Hemolytic-disease-of-the-fetus-and-newborn>
6. Kaplan M., Na'amad M., Kenan A. et al. Failure to predict hemolysis and hyperbilirubinemia by IgG subclass in blood group A or B infants born to group O mothers *Pediatrics* 2009; 123 (1): e132–e137 (in Russian).
7. Hemolytic disease of the fetus in pregnant women with Rh-sensitization. Diagnostics, treatment, prevention Letter of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of December 16, 2011 No. 15-4 / 10 / 2-12699, available at: <http://docs.cntd.ru/document/902328227> (in Russian).
8. Gleason C.A., Devaskar S.U. Avery's diseases of the newborn. 9th Ed. Elsevier Saunders. 2011; 1520.
9. Sinha S., Miall L., Jardine L. Essential neonatal medicine. 5th ed. Wiley-blackwell 2012; 388.
10. Markelova A.N., Melnikov V.A., Tyumina O.V. The possibility of perinatal diagnosis of the Rh factor of the fetus by the blood of a pregnant woman. *Fundamental'nye issledovaniya* 2012; 12(2): 298–300 (in Russian).
11. Beluga M.V. Diagnostics and intrauterine correction of anemia in fetal hemolytic disease. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2012; 2: 37–40 (in Russian).
12. American Association of Blood Banks. Ed 18 Bethesda, MDAABB Press *Technical Manual* 2014.
13. Ivanova A.V., Zakharova S.Yu., Kosovtsova N.V., Pavlichenko M.V., Generalov A.E. Features of the course of the neonatal period in newborns who received intrauterine intravascular blood transfusion for hemolytic disease of the fetus. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2015; 1: 44–48 (in Russian).
14. Sheybak L.N. Modern ideas about the features of hemolytic disease of the fetus and newborn. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2015; 1 (in Russian).
15. Mikhailov, A.V., Konstantinova T.V., Pigina N.M. Intrauterine blood transfusions to the fetus as a method of treating the edematous form of hemolytic disease. *Akusherstvo i ginekologiya* 1990; 7: 41–44 (in Russian).
16. Gloria Too Richard L. Berkowitz Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care (Second Edition) 2018; 475–478.e1.
17. Savelyeva G.M. Rhesus is a sensitization. Hemolytic disease of the fetus: diagnosis, treatment, prevention. Ways to reduce infant morbidity and mortality (methodological recommendations) Moscow: RAMS 2019; 48 (in Russian).
18. Fatemeh Tara, Marzieh Lotfalizadeh, Somayeh Moeindarbari *Electron Physician* 2016

Aug, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5053461/>

19. Ailamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinsky V.E., Savelyeva G.M. Obstetrics: national guidance. Moscow: GEOTAR – Media 2013; 1200 (in Russian), available at: [https://www.ulsu.ru/media/uploads/nina-baratyuk %40mail.ru/2017/01/10/national_ leadership_in_obstetrics_2013.pdf](https://www.ulsu.ru/media/uploads/nina-baratyuk%40mail.ru/2017/01/10/national_leadership_in_obstetrics_2013.pdf)

20. Degtyareva A.V., Degtyarev D.N., Karpova A.L., Karpov N.Yu., Senkevich O.A., Son E.D. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemolytic disease in newborns. *Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie* 2015; 2: 87–101 (in Russian).

21. Roose R. Genzel-Borovicheni O. Neonatology. Practical recommendations: translation from German. Moscow: Med. lit. 2011; 592 (in Russian).

22. Ozhereleva M.A., Kravchenko E.N., Vetrov V.V., Ivanov D.O., Kuklina L.V. Prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn and its severe forms in Rh-conflict. *Detskaja medicina Severo-Zapada* 2015; 3 (6): 42–48 (in Russian).

23. Kotikovich Yu.S. A new strategy for the prevention of hemolytic disease of newborns. *Ukrains'kij medichnij chasopis. Aktual'ni pitannya klinichnoi praktiki* 2013; 2 (94) (in Ukrainian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 16.09.2020

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.126.3-089.843:615.468.6

DOI: 10.17816/pmj37681-88

ВЛИЯНИЕ ШОВНОЙ ТЕХНИКИ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ НЕСООТВЕТСТВИЯ «ПРОТЕЗ – ПАЦИЕНТ»

Б.К. Кадыралиев¹, В.Б. Арутюнян¹, С.В. Кучеренко^{2*}, Е.А. Горбунова²

¹Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова, г. Пермь,

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

INFLUENCE OF SUTURE TECHNIQUE IN AORTIC VALVE REPLACEMENT ON OCCURRENCE OF "PROSTHESIS-PATIENT" MISMATCH

B.K. Kadyraliev¹, V.B. Arutyunyan¹, S.V. Kucherenko², E.A. Gorbunova²

¹Sukhanov Federal Center for Cardiovascular Surgery, Perm,

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

Цель. Определить шовную технику, которая обеспечивает более хорошие гемодинамические показатели при замене аортального клапана. Патология аортального клапана (АК) – распространенная патология в пожилом возрасте, а так как доля лиц данного возраста увеличивается из года в год, то и растет количество операций по протезированию АК. Многие факторы могут влиять на гемодинамические характеристики протеза АК, в том числе конструкция створок и опорного кольца. Шовная техника также может повлиять на гемодинамические результаты замены АК. Традиционной техникой для прикрепления механического клапана является узловый прокладочный шов.

© Кадыралиев Б.К., Арутюнян В.Б., Кучеренко С.В., Горбунова Е.А., 2020

тел. +7 922 310 08 88

e-mail: sergeiviktorovichkucherenko@gmail.com

[Кадыралиев Б.К. – кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург; Арутюнян В.Б. – доктор медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 1, сердечно-сосудистый хирург; Кучеренко С.В. (*контактное лицо) – ординатор, сердечно-сосудистый хирург; Горбунова Е.А. – студентка].

© Kadyraliev B.K., Arutyunyan V.B., Kucherenko S.V., Gorbunova E.A., 2020

tel. +7 922 310 08 88

e-mail: sergeiviktorovichkucherenko@gmail.com

[Kadyraliev B.K. – Candidate of Medical Sciences, cardiovascular surgeon; Arutyunyan V.B. – MD, PhD, Head of Cardiac Surgical Unit № 1, cardiovascular surgeon; Kucherenko S.V. (*contact person) – resident, cardiovascular surgeon; Gorbunova E.A. – student].

Материалы и методы. Обследованы пациенты, перенесшие протезирование АК (изолированное протезирование, в сочетании с коронарным шунтированием, с восстановлением митрального клапана, восстановлением трикуспидального клапана или протезированием аорты) в период с января 2015 г. по сентябрь 2018 г. Все статистические расчеты были выполнены с использованием IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Результаты. В общей сложности с января 2015 г. по сентябрь 2018 г. 439 пациентов перенесли протезирование АК. 321 человеку (73,1 %) осуществили изолированную замену АК. Беспрокладочная техника имела достоверно меньшую частоту встречаемости несоответствия «протез – пациент» (НПП), особенно в малом кольце аорты, по сравнению с другими методами наложения швов. Тип шва: прокладочный и 8-образный, и количество швов более 16 были одномерными факторами риска для умеренного и тяжелого НПП в логистическом регрессионном анализе; метод шва был независимым фактором риска для умеренного и тяжелого НПП.

Выводы. Узловой матрацный беспрокладочный шов позволяет выполнить имплантацию протеза АК на нативное фиброзное кольцо клапана с меньшей частотой возникновения несоответствия «протез – пациент» и приводит к улучшению гемодинамики у пациентов с малым фиброзным кольцом аортального клапана.

Ключевые слова. Швы, клапан, аортальный, гемодинамика, техника, протез – пациент.

Objective. To determine the suture technique, which provides better hemodynamic indices in aortic valve replacement. Aortic valve (AV) pathology is a widespread pathology among elderly persons and since the share of them increases every year, the number of surgeries for AV replacement is growing. Many factors can influence the hemolytic characteristics of AV prosthesis including construction of cusps and supporting ring. Suture technique can also influence the hemodynamic results of AV replacement. Conventional technique for attaching mechanical valve is an interrupted sealing suture.

Materials and methods. Patients who underwent AV prosthetics (isolated prosthetics, prosthetics combined with coronary artery bypass grafting, with mitral valve repair, tricuspid valve repair or aortic prosthetics) over the period from January 2015 to September 2018 were studied. All statistical calculations were fulfilled using IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Results. Altogether, from January 2015 to September 2018, 439 patients underwent AV prosthetics; 321 patient (73.1 %) underwent isolated AV replacement. Unsealed technique had less frequency of occurrence of “prosthesis-patient” mismatch (PPM), especially in the small aortic ring compared with the other suturing techniques. The suture type was the following: sealing and figure-of-eight suture and the number of sutures more than 16 were the risk factors for moderate and severe PPM in logistic regressive analysis; the suture technique was an independent risk factor for moderate and severe PPM.

Conclusions. An interrupted mattress unsealed suture permits to implant the AV prosthesis on the native fibrous ring of the valve with less frequency of occurrence of “prosthesis-patient” mismatch and promotes improvement of hemodynamics in patients with a small fibrous ring of the aortic valve.

Keywords. Sutures, valve, aortic, hemodynamics, technique, prosthesis-patient.

ВВЕДЕНИЕ

Многие переменные могут влиять на гемодинамические характеристики протеза аортального клапана (АК), и техника наложения швов остается важным фактором, определяющим максимальную производительность клапана [1].

Традиционной техникой для прикрепления механического клапана является узловой прокладочный шов. Показано, что прокладочный шов, прикрепляющий механический протез клапана в соответствующую позицию при замене митрального, аортального или обоих клапанов, оказывает защитное действие против послеоперационной

околоклапанной утечки по сравнению с другими методами шовного материала. Tabata et al. [2] сообщили, что матрацные швы, укрепленные прокладками, могут дополнительно ухудшать гемодинамическую функцию протеза, способствуя трансклапанному градиенту давления и предрасполагая к образованию паннуса. Однако Ugur et al. [1] не обнаружили такой разницы, и они не обнаружили взаимосвязи между техникой наложения швов и площадью эффективного отверстия. Совсем недавно Haqzad et al. [3] сообщили, что полунепрерывные швы, по сравнению с узловыми, позволяют сократить время работы и использовать клапаны большего размера.

Стремление к оптимизации показателей гемодинамики привело к созданию протезов, предназначенных для супрааннулярной (надкольцевой) их установки. Супрааннулярные протезы были сконструированы для размещения опорного кольца протеза над фиброзным кольцом клапана, тем самым увеличивая эффективную площадь отверстия и облегчая торможение обратного кровотока [4]. В одном исследовании сообщалось, что матрацный шов в сочетании с супрааннулярным позиционированием протеза обеспечивают превосходную гемодинамику [5]. Современные протезы АК имеют конструкцию для супрааннулярной или полусупрааннулярной установки [6]. Таким образом, техника наложения швов остается важным фактором при определении максимальной производительности клапана [7]. В нашем учреждении замена АК была выполнена с использованием нескольких шовных техник: узловым матрацным прокладочным швом, узловым матрацным беспрокладочным швом и 8-образным беспрокладочным швом. Оценивались показатели гемодинамики после протезирования АК в соответствии

с тремя различными шовными техниками, проанализированы на клинические результаты, включая несоответствие «протез – пациент» среди прооперированных малыми протезами (18–21 мм).

Цель исследования – определить шовную технику, которая обеспечивает более хорошие гемодинамические показатели при замене аортального клапана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы данные пациентов, перенесших в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии им. С.Г. Суханова протезирование АК в период с января 2015 г. по сентябрь 2018 г. Сравнили предоперационные клинические данные и годовые послеоперационные гемодинамические данные пациентов, прооперированных с использованием узловых матрацных прокладочных швов (когорта прокладочных), узловых матрацных беспрокладочных швов (когорта беспрокладочных) и 8-образных беспрокладочных швов (когорта 8-образных). Оценена частота возникновения несоответствия «протез – пациент» (НПП) и неблагоприятных явлений со стороны сердца среди групп, а также проанализирована частота НПП у пациентов с малым фиброзным кольцом АК (18–21 мм). Использован библиографический метод. Проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников.

Проанализированы данные пациентов, перенесших протезирование АК (изолированное протезирование, в сочетании с коронарным шунтированием, с восстановлением митрального клапана, восстановлением трикуспидального клапана или протезированием аорты) в период с января 2015 г. по сентябрь 2018 г. Пациенты, которые перенесли

замену аортального и одновременно митрального или трикуспидального клапана, были исключены из-за возможного влияния на работу клапана по данным эхокардиографии. Случаи с расширением фиброзного кольца были также исключены.

Узловые матрачные прокладочные швы использованы в когорте прокладочных, узловые матрачные беспрокладочные швы применены в когорте беспрокладочных, 8-образные беспрокладочные швы – в когорте 8-образных (табл. 1).

Предоперационные данные были собраны из медицинских карт пациентов. Характеристики пациентов, факторы риска и оперативные особенности были оценены. Измерения эхокардиографии включали эффективную площадь отверстия (ЭПО) (см^2),

индексированную ЭПО (иЭПО) ($\text{см}^2/\text{м}^2$) и наличие несоответствия «протез – пациент» (НПП). иЭПО рассчитывали путем деления ЭПО на площадь поверхности тела (ППТ). НПП было определено как отсутствующее или незначительное при иЭПО $0,85 \text{ см}^2/\text{м}^2$, умеренное – от $0,65$ до $0,85 \text{ см}^2/\text{м}^2$, и тяжелое, если иЭПО составляла менее $0,65 \text{ см}^2/\text{м}^2$.

Сравнили результаты послеоперационных вмешательств, включая такие показатели, как изменение градиента давления на клапане, ремоделирование левого желудочка, частоту возникновения побочных эффектов со стороны сердца и летальную смертность. Последующие эхокардиографические исследования проводились в нашем центре через 6 месяцев, год и каждые два года. Также фиксировались осложнения.

Таблица 1

Предоперационные базовые характеристики / гемодинамические показатели

Характеристика	«Прокладочные», $n = 212$	«Беспрокладочные», $n = 122$	«8-образные», $n = 105$	P
Возраст, лет	$63,2 \pm 13$	$65,2 \pm 13,1$	$65,0 \pm 11,3$	0,359
Мужской пол, абс. (%)	131 (61,8)	71 (58,2)	50 (47,6)	0,055
Площадь поверхности тела, м^2	$1,7 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,2$	0,374
Артериальная гипертензия, абс. (%)	131 (61,8)	69 (56,6)	47 (44,8)	0,020
Сахарный диабет, абс. (%)	57 (26,9)	29 (23,8)	19 (18,1)	0,241
ХПН, абс. (%)	19 (9)	5 (4,1)	4 (3,8)	0,161
Курение, абс. (%)	62 (29,2)	31 (25,4)	25 (23,8)	0,609
ХСН III-IV ФК (NYHA), абс. (%)	65 (30,7)	39 (32)	24 (22,9)	0,285
Двустворчатый АК, абс. (%)	39 (18,4)	14 (11,5)	18 (17,1)	0,355
Тяжелый стеноз АК, абс. (%)	205 (96,7)	115 (94,3)	105 (100)	0,360
Тяжелая недостаточность АК, абс. (%)	34 (16)	18 (14,8)	16 (15,2)	0,896
иЭПО, $\text{см}^2/\text{м}^2$	$0,80 \pm 0,28$	$0,81 \pm 0,26$	$0,78 \pm 0,31$	0,672
ФВ ЛЖ, %	$59,50 \pm 14,8$	$59,18 \pm 15,38$	$63,25 \pm 13,33$	0,079
ФВ ЛЖ < 40 %, абс. (%)	29 (13,7)	23 (18,9)	13 (12,3)	0,545
Трансклапанный градиент давления на АК:				
пиковый градиент, мм рт. ст.	$72,77 \pm 41,01$	$83,47 \pm 31,57$	$70,09 \pm 14,13$	0,117
средний градиент, мм рт. ст.	$43,89 \pm 26,13$	$50,98 \pm 20,54$	$43,02 \pm 26,51$	0,138
Индекс объема ЛЖ, $\text{мл}/\text{м}^2$	$49,01 \pm 21,77$	$52,31 \pm 19,93$	$59,56 \pm 31,77$	0,003
КДР ЛЖ, мм	$60,62 \pm 50,48$	$56,16 \pm 10,53$	$54,42 \pm 12,59$	0,450
КСР ЛЖ, мм	$39,85 \pm 11,48$	$39,47 \pm 10,61$	$37,38 \pm 10,89$	0,245

Хирургическая техника. Во всех случаях была произведена стандартная процедура протезирования АК, выполнялась срединная стернотомия. Интраоперационная ЧПЭхоКТ использовалась для оценки пораженного АК перед стернотомией. Створки пораженного клапана иссекались, а фиброзное кольцо клапана очищалось от отложений солей кальция.

При наложении матрацных прокладочных швов использовался двухигольчатый шовный материал (размеры от 13 до 29) Ethibond (Ethibond Excel; Ethicon, St. Stevens Woluwe, Бельгия), матрацных беспрокладочных – материала размером 13–18 Ethibond, а 8-образный шов накладывался материалом размером 13–23 Ethibond.

Статистический анализ. Для базовых переменных суммарная статистика строилась с использованием частот и пропорций для категориальных переменных, а также среднего и стандартного отклонения для непрерывных переменных. Категориальные переменные сравнивались с помощью χ^2 -анализа, а непрерывные переменные сравнивались с использованием парного критерия Стьюдента. Многовариантные взаимосвязи потенциальных прогностических факторов для неблагоприятных сердечных событий, в том числе НПП, были оценены с помощью многомерного регрессионного Соx-анализа. Переменные с одномерным значением p , равным 0,05 или менее, использовались в многомерном Соx-анализе. Все статистические расчеты выполнены с использованием IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В общей сложности с января 2015 г. по сентябрь 2018 г. 439 пациентов перенесли протезирование АК. Их разделили на три

группы, основанные на технике шовного материала (прокладочные, $n = 212$; беспрокладочные, $n = 122$; 8-образные, $n = 105$). Средняя продолжительность наблюдения составила $16,0 \pm 10,5$ мес. (от 1 до 40), средний срок от операции на момент эхокардиографического контроля составил $12,1 \pm 4,5$ мес. Однолетний период наблюдения – 99,3 %. Средний возраст и соотношение пациентов были одинаковыми по группам. Пациенты также имели сходные сопутствующие заболевания, за исключением гипертонии ($p = 0,020$) (табл. 1).

Патологии клапанов были схожими во всех группах, а у некоторых пациентов имелся двустворчатый клапан (18,4; 11,5 и 17,1 % по группам соответственно, $p = 0,355$). Тяжелая аортальная недостаточность имела сходное соотношение между группами ($p = 0,896$). Аналогичные показатели сердечной недостаточности с фракцией выброса ЛЖ менее 40 % (общее число 65 из 439, 14,8 %) и функциональным классом III или IV (по NYHA) (общее число 128 из 439, 29,2 %) наблюдались среди групп ($p = 0,545$ и $p = 0,285$ соответственно).

321 пациент (73,1 %) перенес изолированную замену АК. В общей сложности 118 (26,9 %) человек прошли сопутствующие процедуры, включая операцию АКШ ($n = 45$), восстановление митрального клапана ($n = 30$), восстановление трикуспидального клапана ($n = 12$) и операцию по лечению аритмии ($n = 22$). Время проведения ИК и перекрестного зажима аорты было значительно больше в группе «8-образного метода». Медиана количества наложенных швов была достоверно различна между группами (19 %); «беспрокладочных» (15 %); «8-образных» (17 %); $p < 0,001$. В послеоперационном периоде средние значения индекса эффективной площади отвер-

ствия среди групп были аналогичны (прокладочный – $1,05 \pm 0,94 \text{ см}^2/\text{м}^2$; непрокладочный – $1,08 \pm 0,36 \text{ см}^2/\text{м}^2$; 8-образный – $1,09 \pm 0,29 \text{ см}^2/\text{м}^2$; $p = 0,904$), но выраженная частота применения показала тенденцию к снижению в группе с беспрокладочным методом шва (4,1 %, $p = 0,096$) (табл. 2). Для оценки частоты встречаемости НПП при имплантации малогабаритных клапанов в соответствии с методикой наложения швов статистическую оценку проводили отдельно между малыми и большими протезами АК (18–21 против 22–27 мм) (табл. 3).

Частота тяжелых НПП в больших протезных клапанах (от 22 до 27 мм) достовер-

но не различалась между группами ($p = 1,96$). Однако у тех, кому имплантировали небольшой протезный клапан (от 18 до 21 мм), послеоперационное умеренное разрез НПП наблюдалось в 17,9; 9,6 и 23,1 % случаев соответственно ($p < 0,05$). В группах с прокладочным, беспрокладочным и 8-образным методами НПП определились выраженные нарушения с различными показателями – 3,4; 2,7 и 15,4 % соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, беспрокладочная техника имела меньшую частоту встречаемости НПП, особенно в малом кольце аорты, по сравнению с другими методами наложения швов.

Таблица 2

**Хирургическая процедура и послеоперационные данные
о работе клапанов при одностороннем наблюдении**

Переменная	«Прокладочные», $n = 212$	«Беспрокладочные», $n = 122$	«8-образные», $n = 105$	P
Изолированное протезирование аортального клапана, абс. (%)	155 (73,1)	91 (74,6)	75 (71,4)	0,159
Сопутствующая процедура, абс. (%)	57 (26,9)	31 (25,4)	30 (28,6)	0,159
Операция аортокоронарного шунтирования, абс. (%)	29 (13,7)	10 (8,2)	6 (5,7)	–
Средний объем тромбоцитов, абс. (%)	16 (7,5)	6 (4,9)	20 (19)	–
Другие, абс. (%)	12 (5,7)	15 (12,3)	4 (3,8)	–
Шов стежки	19	15	17	$< 0,001$
Сердечно-легочное шунтирование, мин (ИК)	$94,13 \pm 36,48$	$99,11 \pm 30,75$	$119,68 \pm 39,73$	$< 0,001$
Время поперечного зажима аорты, мин	$68,22 \pm 26,94$	$71,25 \pm 24,48$	$88,02 \pm 32,08$	$< 0,001$
Эффективная площадь отверстия, см^2	$1,74 \pm 1,38$	$1,70 \pm 0,34$	$1,74 \pm 0,42$	0,968
Индексированная эффективная площадь отверстия, $\text{см}^2/\text{м}^2$	$1,05 \pm 0,94$	$1,08 \pm 0,36$	$1,09 \pm 0,29$	0,904
Умеренное несоответствие протеза и пациента, абс. (%)	30 (14,2)	10 (8,2)	11 (10,5)	0,350
Тяжелое несоответствие протеза и пациента, абс. (%)	9 (4,2)	5 (4,1)	11 (10,5)	0,096

Примечание: значения n (%) – медиана или среднее стандартное отклонение.

Таблица 3

Анализ подгрупп

Размер клапана	«Прокладочные», <i>n</i> = 212	«Беспрокладочные», <i>n</i> = 122	«8-образные», (<i>n</i> = 105)	<i>P</i>
Малый (18–21 мм), к-во пациентов	117 (55,2)	73 (59,8)	52 (49,5)	0,21
ЭПО, см ² иЭПО, см ² /м ²	1,7 ± 1,8	1,9 ± 0,2	1,5 ± 0,3	0,45
Умеренный НПП	1,1 ± 1,2	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,34
Абс. (%)	21 (17,9)	7 (9,6)	12 (23,1)	<0,01
Тяжелый НПП	4 (3,4)	2 (2,7)	8 (15,4)	0,01
Большой (21 мм), к-во пациентов	95 (44,8)	49 (40,2)	53 (50,5)	0,17
ЭПО, см ² иЭПО, см ² /м ²	1,7 ± 0,3	1,5 ± 0,2	1,5 ± 0,3	0,40
Умеренный НПП	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,3	0,29
Абс. (%)	18 (18,9)	8 (16,3)	10 (18,9)	0,76
Тяжелый НПП, абс. (%)	5 (5,3)	3 (6,1)	3 (5,7)	0,96

Примечание: значения *n* (%) или среднее стандартное отклонение. Умеренное несоответствие протеза пациенту (НПП) – эффективная площадь отверстия (ЭПО), индексированная к площади поверхности тела менее 0,85 см²/м²; тяжелая РРМ – это ЭПО, индексированная к площади поверхности тела (иЭПО) менее 0,65 см²/м².

Таблица 4

**Одномерные и многомерные предикторы несоответствия
между протезом и умеренным протезом**

Переменная	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	коэффициент и нечетное соотношение (95 % CI)	<i>P</i>	коэффициент и нечетное соотношение (95 % CI)	<i>P</i>
Возраст при имплантации > 70 лет	0,095 (0,013–0,719)	0,320	0,100 (0,013–0,76)	0,460
Мужчины	0,128 (0,037–0,446)	0,051	0,121 (0,034–0,435)	0,063
ХСН III–IV ФК (NYHA)	1,552 (0,504–4,782)	0,444	1,412 (0,446–4,469)	0,557
Тип шва	1,432 (1,031–1,782)	0,016	1,421 (1,015–2,009)	0,031
Количество шовных стеж- ков > 16	1,942 (0,77–4,899)	0,160	2,090 (1,16–8,167)	0,230

Тип шва: прокладочный и 8-образный (коэффициент шансов [OR] 1,432; 95 % доверительный интервал [CI] 1,031–1,782; *p* = 0,016) и количество швов более 16 (или 1,942; 95 % ДИ от 1,770 до 4,899; *p* = 0,160), были одномерными факторами риска для умеренного и тяжелого НПП в логистическом регрессионном анализе; метод шва был независимым фактором риска для умерен-

ного и тяжелого НПП (или 1,421; 95 % ДИ = 1,015–2,009; *p* = 0,031) в многофакторном анализе рисков (табл. 4).

Выводы

1. Узловой матрацный беспрокладочный шов позволяет выполнить имплантацию протеза АК на нативное фиброзное кольцо

клапана с меньшей частотой возникновения несоответствия «протез – пациент».

2. Узловой матрацный беспрокладочный шов приводит к улучшению гемодинамики у пациентов с малым фиброзным кольцом аортального клапана.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ugur M., Byrne J.G., Bavaria J.E. et al. Suture technique does not affect hemodynamic performance of the small supraannular Trifecta bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1347–1351.

2. Tabata M., Shibayama K., Watanabe H. et al. Simple interrupted suturing increases valve performance after aortic valve replacement with a small supra-annular bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 321–325.

3. Haqzad Y., Loubani M., Chaudhry M. et al. Multicentre, propensity-matched study to evaluate long-term impact of implantation technique in isolated aortic valve replacement on mortality and incidence of redo surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 22: 599–605.

4. Zhang M., Wu Q.C. Intra-supra annular aortic valve and complete supra annular aortic valve: a literature review and hemodynamic comparison. *Scand J Surg* 2010; 99: 28–31.

5. LaPar D.J., Ailawadi G., Bhamidipati C.M. et al. Use of a nonpledgeted suture technique is safe and efficient for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 388–393.

6. Fallon J.M., DeSimone J.P., Brennan J.M. et al. The incidence and consequence of prosthesis-patient mismatch after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2018; 106: 14–22.

7. Ugur M., Suri R.M., Daly R.C. et al. Comparison of early hemodynamic performance of 3 aortic valve bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1940–1946.

REFERENCES

1. Ugur M., Byrne J.G., Bavaria J.E. et al. Suture technique does not affect hemodynamic performance of the small supraannular Trifecta bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1347–1351.

2. Tabata M., Shibayama K., Watanabe H. et al. Simple interrupted suturing increases valve performance after aortic valve replacement with a small supra-annular bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 321–325.

3. Haqzad Y., Loubani M., Chaudhry M. et al. Multicentre, propensity-matched study to evaluate long-term impact of implantation technique in isolated aortic valve replacement on mortality and incidence of redo surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 22: 599–605.

4. Zhang M., Wu Q.C. Intra-supra annular aortic valve and complete supra annular aortic valve: a literature review and hemodynamic comparison. *Scand J Surg* 2010; 99: 28–31.

5. LaPar D.J., Ailawadi G., Bhamidipati C.M., et al. Use of a nonpledgeted suture technique is safe and efficient for aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 388–393.

6. Fallon J.M., DeSimone J.P., Brennan J.M., et al. The incidence and consequence of prosthesis-patient mismatch after surgical aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2018; 106: 14–22.

7. Ugur M., Suri R.M., Daly R.C. et al. Comparison of early hemodynamic performance of 3 aortic valve bioprostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1940–1946.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 03.10.2020

УДК 616.12-005

DOI: 10.17816/pmj37689-101

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЗНАЧЕНИЕ ТКАНЕВОЙ ДОПЛЕРЭХОКАРДИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Л.И. Магеррамова

*Центральная больница нефтяников г. Баку,
Азербайджанский государственный институт усовершенствования
врачей им. А. Алиева, г. Баку, Республика Азербайджан*

DIASTOLIC FUNCTION OF LEFT VENTRICLE AND IMPORTANCE OF TISSUE DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

L.I. Magerramova

*Central Hospital for Oil Industry Workers, Baku,
Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan*

Цель. Проанализировать с применением тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД) влияние коронарного шунтирования на диастолическую функцию (ДФ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ). Увеличение числа больных сахарным диабетом 2-го типа является одной из причин постоянного роста численности больных с ИБС. Учитывая характер поражения сосудистого русла у больных СД 2-го типа, реваскуляризация миокарда играет важную роль при лечении ИБС в этой группе пациентов.

Материалы и методы. В исследование включено 122 пациента с диагнозом ИБС (средний возраст $58,8 \pm 0,7$ г., мужчин 81,1 %), которым выполнено коронарное шунтирование (КШ). Исследуемые были разделены на две группы: 1-я – 52 пациента с ИБС без СД 2-го типа; 2-я – 70 человек с ИБС и СД 2-го

© Магеррамова Л.И., 2020

тел. +9 945 189 281 44

e-mail: nauchnayastatya@yandex.ru

[Магеррамова Л.И. – врач-кардиолог; соискатель на кафедре кардиологии].

© Magerramova L.I., 2020

tel. +9 945 189 281 44

e-mail: nauchnayastatya@yandex.ru

[Magerramova L.I. – cardiologist, applicant Department of Cardiology].

типа. Для оценки диастолической функции при применении импульсно-волнового доплера (ИВД) оценивались скоростные и временные характеристики трансмитрального кровотока, при применении ТМД – скорости движения миокарда на уровне фиброзного кольца митрального клапана.

Результаты. Исходно количество выявленных пациентов с диастолической дисфункцией с применением как ИВД, так и ТМД (с СД 2-го типа – 85,7 %, без СД 2-го типа – 65,3 %) в обеих группах было выше по сравнению с использованием только ИВД (с СД 2-го типа – 77,3 %, без СД 2-го типа – 59,6 %) ($p < 0,001$). Операция КШ способствовала улучшению параметров ДФ ЛЖ в послеоперационных периодах в обеих группах.

Выводы. У пациентов с ИБС с сохраненной систолической функцией ЛЖ, перенесших КШ, при наличии СД 2-го типа применение ИВД с ТМД предпочтительнее для выявления диастолической дисфункции и динамического наблюдения в послеоперационном периоде.

Ключевые слова. Диастолическая функция, тканевая доплерэхокардиография, сахарный диабет 2-го типа, коронарное шунтирование.

Objective. To analyze the influence of coronary artery bypass grafting (CABG) on the diastolic function (DF) in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus with the preserved systolic function of the left ventricle (LV) using tissue myocardial Doppler echocardiography (TMD). The increase in the number of patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) is one of the causes of a constant growth of the quantity of patients with coronary artery disease (CAD). Taking into account the character of vascular bed lesion in patients with type 2 DM, revascularization of myocardium is significant for CAD treatment in this group of patients.

Materials and methods. The study included 122 patients diagnosed coronary artery disease (mean age 58.8 ± 0.7 years, men – 81.1 %), who underwent coronary artery bypass grafting. The patients were divided into two groups: group 1–52 patients with CAD without type 2 DM; group 2–70 patients with CAD and type 2 DM. To assess the diastolic function using pulse-wave Doppler (PWD), there were estimated the velocity and time characteristics of the transmitral blood flow by means of TMD – myocardium movement velocity at the level of the mitral valve fibrous ring.

Results. The quantity of the detected patients with diastolic dysfunction (DD) when using both PWD and TMD (with type 2 DM – 85.7 %, without type 2 DM – 65.3 %) in both groups was higher compared with PWD applied alone (with type 2 DM – 77.3 %, without type 2 DM – 59.6 %) ($p < 0.001$).

Conclusions. Among CAD patients with preserved systolic function of the left ventricle, who underwent CABG and have type 2 DM, the use of both PWD and TMD is more preferable for revealing DD and dynamic postoperative observation.

Keywords. Diastolic function, tissue Doppler echocardiography, type 2 diabetes mellitus, coronary artery bypass grafting.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – это глобальная эпидемия, которая, как ожидается, затронет более 592 млн человек во всем мире к 2035 г., что является резким увеличением по сравнению с 382 млн с сахарным диабетом в 2013 г. [1], причем эта распространенность, вероятно, недооценена [2]. Увеличение числа больных СД 2-го типа является одной из причин постоянного роста численности пациен-

тов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Больные СД 2-го типа часто имеют диффузное и многососудистое атеросклеротическое поражение венечных артерий сердца. Учитывая характер поражения сосудистого русла при СД 2-го типа, реваскуляризация миокарда играет важную роль при лечении ИБС в этой группе больных.

При лечении ИБС в последние годы количество чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) превалирует над количеством

операций коронарного шунтирования (КШ). Во многих странах Европы соотношение ЧКВ к КШ составляет 2: 1. На сегодняшний день установлено преимущество операции КШ над ЧКВ в плане снижения смертности у больных с трехсосудистым поражением [3]. Поскольку пациенты с СД и ИБС чаще имеют многососудистое поражение, у них выше потребность в коронарном шунтировании по сравнению с больными ИБС без диабета.

Диастолическая дисфункция (ДД) является относительно распространенной патологией сердца. Возраст, женский пол, ожирение, артериальная гипертензия и сахарный диабет признаны предрасполагающими факторами для ДД [4]. Избыточный вес / ожирение являются распространенными состояниями, с которыми сталкиваются в повседневной медицинской практике, и ожидается, что ожирение станет важной причиной сердечной недостаточности в ближайшие годы [5]. Что еще более важно, ожирение часто связано с другими сопутствующими заболеваниями, такими как диабет и гипертония, которые, как известно, независимо коррелируют с ДД [6].

ДД вносит значительный вклад в развитие сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией, а также является независимым предиктором смертности у пациентов с нормальной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) [7].

Диастолическая функция (ДФ) ЛЖ в повседневной практике часто оценивается путем измерения трансмитрального кровотока. В последнем руководстве (2016) по оцениванию ДФ отмечена важность использования тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД) [8]. ТМД является полезным неинвазивным исследованием, обеспечивающим точные диагностические и прогностические значения при ДД [8]. Параметры трансмит-

рального кровотока подвержены влиянию нарушений ритма, влиянию пред- и постнагрузки. Показатели же ДФ ЛЖ, полученные с помощью ТМД посредством измерения скоростей движения миокарда на уровне фиброзного кольца митрального клапана, не зависят от преднагрузки, ЧСС, систолического АД и фракции выброса ЛЖ [9].

Анализ существующей литературы выявил небольшое количество работ, посвященных изучению ДФ ЛЖ у больных ИБС с СД 2-го типа после КШ с применением ТМД.

Цель исследования – проанализировать с применением тканевой миокардиальной доплерографии влияние коронарного шунтирования на диастолическую функцию у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 122 пациента с диагнозом ИБС, подтвержденным на основании анамнеза, жалоб, объективных и инструментальных методов исследования. Селективная коронарография являлась основным инструментальным методом исследования.

По данным селективной коронарографии всем пациентам, у которых были выявлены выраженные атеросклеротические стенозы венечных артерий ($> 70\%$), по рекомендациям Европейского общества кардиологов и Американского колледжа кардиологов выполнено КШ.

Критериями включения в исследование являлись: сохраненная сократительная способность миокарда ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ $> 50\%$); СД 2-го типа; синусовый ритм; данные селективной коронарографии, требующие хирургической реваскуляризации. В процессе принятия решения осуществления

операции учитывались индивидуальные кардиальные и внекардиальные факторы, а также личные предпочтения пациента [3].

Критериями исключения являлись: сниженная сократительная способность миокарда ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ < 50 %); СД 1-го типа; тяжелая клапанная патология, требующая хирургической коррекции; выраженная концентрическая гипертрофия ЛЖ; легочная гипертензия; заболевания перикарда – рестриктивный перикардит; новообразования сердца; полная блокада ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада любой степе-

ни, пароксизмальные формы нарушения ритма сердца, а также ранее перенесенные открытые операции на сердце.

Минимальный возраст больных составил 38 лет, а максимальный – 76 лет (средний возраст $58,8 \pm 0,7$ г., мужчин 81,1 %). Исследуемых разделили на две группы: 1-я – 52 пациента с ИБС без СД 2-го типа; 2-я – 70 человек с ИБС и СД 2-го типа. Демографические данные (возраст, пол и клиническое состояние) были получены из истории болезни. Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых

Показатели		Группа		p
		без СД 2-го типа, n = 52	с СД 2-го типа, n = 70	
Возраст, лет*		59,3 ± 1,1	58,5 ± 0,8	0,532
Пол	Мужской, абс. (%)	45 (86,5)	54 (77,1)	0,189
	Женский, абс. (%)	7 (13,5)	16 (22,9)	
МТ	Норма, абс. (%)	5 (9,6)	10 (14,3)	0,079
	ИМТ, абс. (%)	29 (55,8)	25 (35,7)	
	Ожирение I степени, абс. (%)	11 (21,2)	21 (30,0)	
	Ожирение II степени, абс. (%)	4 (7,7)	13 (18,6)	
	Ожирение III степени, абс. (%)	3 (5,8)	1 (1,4)	
АГ	Нет, абс. (%)	29 (55,8)	37 (52,9)	0,750
	Есть, абс. (%)	23 (44,2)	33 (47,1)	
ИМ	Нет, абс. (%)	48 (92,3)	61 (87,1)	0,361
	Есть, абс. (%)	4 (7,7)	9 (12,9)	
Диагноз	С.н.2 ФК, абс. (%)	16 (30,8)	22 (31,4)	0,668
	С.н.3 ФК, абс. (%)	23 (44,2)	26 (37,1)	
	С.н.4 ФК, абс. (%)	13 (25,0)	22 (31,4)	
Стаж диабета, лет	Меньше 1, абс. (%)	0	14 (20)	–
	1–5, абс. (%)	0	25 (35,7)	
	5–10, абс. (%)	0	15 (21,4)	
	Больше 10, абс. (%)	0	16 (22,9)	
ПГС	Нет, абс. (%)	0	18 (25,7)	–
	Бигуаниды, абс. (%)	0	16 (22,9)	
	Сульфанилмочевина, абс. (%)	0	20 (28,6)	
	Бигуаниды + сульфанилмочевина, абс. (%)	0	15 (21,4)	
	Бигуаниды + ситаглиптин, абс. (%)	0	1 (1,4)	

Окончание табл. 1

Показатели		Группа		<i>p</i>
		без СД 2-го типа, <i>n</i> = 52	с СД 2-го типа, <i>n</i> = 70	
ДД	Нет, абс. (%)	18 (34,6)	10 (14,3)	0,002
	I степень, абс. (%)	28 (53,8)	34 (48,6)	
	II степень, абс. (%)	6 (11,5)	26 (37,1)	
Систолическое АД, мм рт. ст.*	Правая рука	127,0 ± 2,1	130,5 ± 2,2	0,280
	Левая рука	125,0 ± 2,2	130,4 ± 2,0	0,064
Диастолическое АД, мм рт. ст.*	Правая рука	79,5 ± 1,4	80,2 ± 1,2	0,728
	Левая рука	78,4 ± 1,5	80,4 ± 1,1	0,211
ЧСС, уд/мин*		76,5 ± 1,6	78,0 ± 1,7	0,590
Hb A 1C, %*		5,2 ± 2,5	7,4 ± 4,4	0,0019
Глюкоза, мг/дл*		93 ± 8,8	138 ± 38,4	0,0024
ФВ ЛЖ, %*		60,7 ± 8,2	57,2 ± 8,5	0,4532
DT, мс*		238 ± 54,9	249 ± 56,2	0,4180
IVRT, мс*		121 ± 32,5	115 ± 30,8	0,6843
Е, см/с*		71,3 ± 13,5	70,0 ± 16,8	0,366
А, см/с*		82,8 ± 13,2	82,9 ± 14,8	0,952
Е/А*		0,90 ± 0,29	0,86 ± 0,30	0,477
е, см/с*		9,4 ± 2,5	7,8 ± 2,6	0,001
Av.E/e*		8,2 ± 2,1	9,33 ± 2,67	0,012

Примечание: СД – сахарный диабет 2-го типа, МТ – масса тела, ИМТ – избыточная масса тела (предожирение), АГ – артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда в анамнезе, С.н. – стенокардия напряжения, ФК – функциональный класс, ПГС – пероральные гипогликемические средства, ДД – диастолическая дисфункция, ЧСС – частота сердечных сокращений, Hb A 1C – гликированный гемоглобин, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, DT – время замедления потока раннего наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления, Е – пиковая скорость ранней фазы митрального потока; А – пиковая скорость поздней фазы митрального потока; е – средняя скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу, Av.E/e – отношение скорости раннего диастолического наполнения трансмитрального потока (Е) к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу в режиме тканевого доплера, * – среднее ± стандартное отклонение, *p* – статистическая значимость различий между группами, определена непараметрическим критерием Манна – Уитни (Mann–Whitney), различия достоверны (*p* < 0,05).

Всем пациентам выполняли лабораторные и инструментальные исследования до и в разные сроки после хирургической реваскуляризации сердца. Всем больным было назначено «стандартное лечение» ИБС.

ЭхоКГ-исследования выполняли на ультразвуковом аппарате VIVID E9 (GE Healthcare) по стандартному протоколу с измерениями систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ. Оценка ДФ была выполнена

с использованием апикальной позиции; с измерением трансмитрального потока с помощью ИВД на уровне кончиков створок митрального клапана; были измерены пиковые скорости ранней фазы (Е) и поздней фазы (А) митрального потока; затем было рассчитано соотношение (Е / А), DT – время замедления потока раннего наполнения, IVRT – время изоволюмического расслабления. ТМД был выполнен для измерения скоростей движения

миокарда, импульсный объем образца помещен на уровне септальной и латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; были зарегистрированы ранняя диастолическая (e-sep, e-lat, а также e-средняя) и поздняя диастолическая (a-sep, a-lat) скорости движения миокарда. Всем обследованным пациентам проведено определение диастолического индекса (ДИ) как отношение скорости раннего диастолического наполнения трансмитрального потока (Е) к скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу в режиме тканевого доплера (е), рассчитано соотношение E / e_{sep} , E / e_{lat} , а также $Av. E / e$. Измерения были усреднены по трем последовательным сердечным циклам.

Всем пациентам выполнялось ЭхоКГ до реваскуляризации, на 7–10-е сутки, а также через 6 и 12 месяцев после операции КШ.

Обследованные, включенные в анализ, дали добровольное согласие на участие в нем, регулярное медицинское наблюдение и последующие публикации информации в научных источниках без какого-либо препятствия при соблюдении условия конфиденциальности.

При исследовании выборок на нормальность распределения некоторые ряды не относились к семейству нормальных распределений, поэтому мы применили непараметрические методы анализа. Нормально распределенные количественные данные указывались в формате среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Качественные признаки представлены в виде долей.

Полученные данные подверглись статистической обработке методами вариационного и дискриминантного анализов. Статистическая значимость различий между групповыми количественными показателями определена непараметрическим критерием

Манна – Уитни (Mann – Whitney), между внутригрупповыми показателями, в динамике исследования (до – после) непараметрическим парным критерием Вилкоксона (W-Wilcoxon), а между качественными показателями χ^2 -критерием Пирсона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Вычисления проводились на электронной таблице EXCEL-2013 и в программе статистической обработки SPSS-20.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст включенных в исследование 122 пациентов составил $58,8 \pm 0,7$ г. Всем больным выполнено КШ в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиоплегии. Пациентам обеих групп в большинстве случаев шунтировали 3–4 коронарных сосуда (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика количества больных в группах по количеству шунтированных сосудов

Количество шунтов	Группа				$\chi^2; p$
	без СД, $n = 52$		с СД, $n = 70$		
	абс.	%	абс.	%	
2	8	15,4	4	5,7	4,124; 0,390
3	24	46,2	32	45,7	
4	19	36,5	31	44,3	
5	1	1,9	2	2,9	
6	0	0,0	1	1,4	

Примечание: СД – сахарный диабет 2-го типа, χ^2 – критерий Пирсона, p – статистическая значимость различий между группами, определена непараметрическим критерием Манна – Уитни (Mann – Whitney), различия достоверны ($p < 0,05$).

По данным исследования только трансмитрального кровотока исходно у больных

с ИБС и СД 2-го типа выявлена ДД ЛЖ I степени – у 50,1 %, II степени – у 27,2 %. Тогда как у больных без СД 2-го типа до реваскуляризации ДД ЛЖ I степени составила 51,9 %, а II степени – 7,7 % ($p < 0,001$).

По данным исследования трансмитрального кровотока и тканевого доплера митрального кольца исходно у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа выявлена ДД ЛЖ I степени – у 48,6 %, II степени – у 37,1 %. Тогда как у больных без диабета до реваскуляризации ДД ЛЖ I степени составила 53,8 %, а II – 11,5 % ($p = 0,002$). Через 7–10 суток после реваскуляризации у пациентов с СД ДД ЛЖ I степени составила 57,1 %, II – 20,0 %, а у больных без СД 2-го типа 26,9 и 7,7 % соответственно ($p < 0,001$). Через 6 месяцев после КШ у больных с СД 2-го типа ДД ЛЖ I степени составила 64,3 %, II – 11,4 %, а у пациентов без СД 2-го типа – 26,9 и 7,7 % соответственно ($p < 0,001$).

Через 12 месяцев после КШ у больных СД 2-го типа ДД ЛЖ I степени составила

65,7 %, II – 10,0 %, а у пациентов без СД 2-го типа – 28,8 и 7,7 % соответственно ($p < 0,001$) (рисунок).

Сравнительная оценка параметров трансмитрального потока и ТМД до и в разные сроки после реваскуляризации приведена в табл. 3 и 4.

Сравнительный анализ соответствующих показателей выявил следующие особенности:

1. Исходно количество выявленных пациентов с диастолической ДД с применением как ИВД, так и ТМД (с СД 2-го типа – 85,7 %, без СД 2-го типа – 65,3 %), в обеих группах было выше по сравнению с использованием только ИВД (с СД 2-го типа – 77,3 %, без СД 2-го типа – 59,6 %) ($p < 0,001$).

2. Пациенты с ИБС и СД 2-го типа по сравнению с таковыми без СД 2-го типа имеют более высокую скорость пика позднего диастолического наполнения (А) на ранних и поздних послеоперационных стадиях ($p < 0,05$).

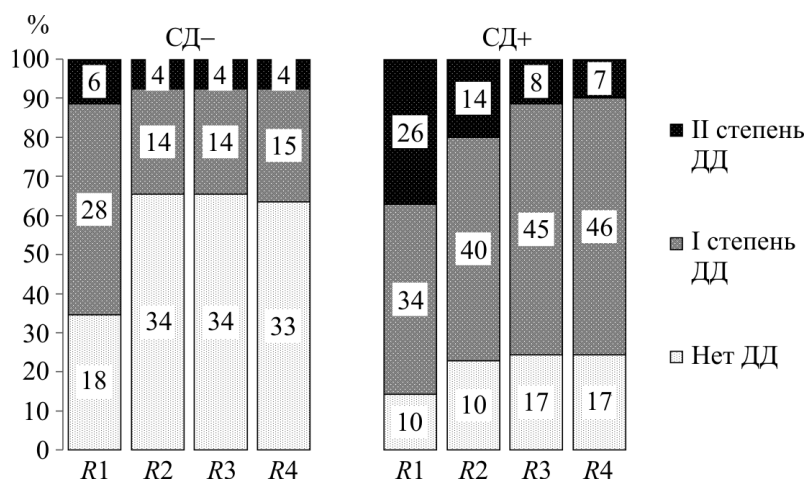


Рис. 1. Диастолическая дисфункция левого желудочка до и в разные сроки после реваскуляризации в исследуемых группах больных: СД – больные без сахарного диабета 2-го типа; СД+ – пациенты с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа; ДД – диастолическая дисфункция; R1 – до операции; R2 – на 7–10-е сутки после операции; R3 – через 6 месяцев после операции; R4 – через 12 месяцев после операции

Таблица 3

**Сравнительная оценка эхокардиографических параметров
у больных без сахарного диабета 2-го типа, $n = 52$**

Параметр	Mean	Min	Max	p
E1	71,3	52	96	–
E2	79,0	64	105,2	< 0,001*
E3	79,0	58	100,1	< 0,001*
E4	74,3	53	94	0,004*
A1	82,8	51,5	107	–
A2	80,4	57,5	101,2	0,877
A3	76,5	49	103	0,131
A4	73,9	45	99	0,007*
E / A1	0,901	0,524	1,51	–
E / A2	1,007	0,64	1,499	0,003*
E / A3	1,064	0,68	1,43	0,001*
E / A4	1,033	0,602	1,425	0,007*
e-sep1	8,54	4,5	15,3	–
e-sep2	10,49	6,5	16,4	< 0,001*
e-sep3	10,38	6	15,8	< 0,001*
e-sep4	9,89	5,9	15,5	< 0,001*
e 1	9,4	6,25	16,25	–
e 2	11,5	7,5	17,85	< 0,001*
e 3	11,2	7,55	16,95	< 0,001*
e 4	10,7	7,15	16,25	< 0,001*
a-sep1	12,0	8,2	16,1	–
a-sep2	12,0	8	16,4	0,365
a-sep3	11,6	7,1	15,8	0,975
a-sep4	10,5	5,3	14,9	0,036*
e-lat1	10,1	6	17,2	–
e-lat2	12,5	8,1	19,3	< 0,001*
e-lat3	12,0	7,9	18,1	< 0,001*
e-lat4	11,6	7,5	17	< 0,001*
a-lat1	13,5	9,3	16,6	–
a-lat2	13,4	9,1	16,9	0,613
a-lat3	12,7	8,2	16,5	0,561
a-lat4	12,1	7,9	16,5	0,035*
E/e-sep1	9,01	5,691	16,27	–
E/e-sep2	8,01	5,347	15,55	0,001*
E/e-sep3	8,02	5,075	14,0	0,001*
E/e-sep4	7,98	5,036	13,82	0,001*
E/e-lat1	7,38	5,117	13,18	–
E/e-lat2	6,60	4,541	11,95	0,001*
E/e-lat3	6,81	4,811	12,27	0,002*
E/e-lat4	6,70	4,925	12,05	0,001*
Av.E/e 1	8,2	5,43	14,56	–

Окончание табл. 3

Параметр	Mean	Min	Max	<i>p</i>
Av.E/e 2	7,31	5,16	13,75	< 0,001*
Av.E/e 3	7,42	5,00	12,87	0,001*
Av.E/e 4	7,34	5,11	12,94	0,001*

Примечание: здесь и в табл. 4: E – пиковая скорость ранней фазы митрального потока; A – пиковая скорость поздней фазы митрального потока; e-ser и e-lat – ранние диастолические скорости движения миокарда септальной и латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; e – средняя ранняя диастолическая скорость движения миокарда септальной и латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; a-ser и a-lat – поздние диастолические скорости движения миокарда септальной и латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; E / e ser и E / e lat – отношения скорости раннего диастолического наполнения трансмитрального потока к скорости движения миокарда септальной и латеральной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу в режиме ТМД.

Показатели: с цифрами 1 – до операции; с цифрами 2 – через 7–10 дней после операции; с цифрами 3 – через 3 – 6 месяцев после операции; с цифрами 4 – через 12 месяцев после операции; *p* – статистическая значимость различий по сравнению с первым показателем, рассчитанным по критерию Уилкоксона (Wilcoxon); * различия достоверны (*p* < 0,05).

Таблица 4

**Сравнительная оценка эхокардиографических параметров
у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, *n* = 70**

Параметр	Mean	Min	Max	<i>pW</i>	<i>pU</i>
E1	70,0	40	97,4	–	0,366
E2	78,8	57,2	111,3	< 0,001*	0,914
E3	77,9	54,9	108,9	< 0,001*	0,632
E4	73,6	47,3	98,3	< 0,001*	0,766
A1	82,9	54,5	120	–	0,952
A2	88,6	58	118	< 0,001*	0,002*
A3	88,9	56	110	0,001*	< 0,001*
A4	85,1	51	107	0,340	< 0,001*
E / A1	0,863	0,49	1,56	–	0,477
E / A2	0,911	0,57	1,58	0,022*	0,014*
E / A3	0,900	0,55	1,56	0,199	< 0,001*
E / A4	0,900	0,46	1,62	0,113	0,004*
e-ser1	6,96	3,5	15,2	–	0,002*
e-ser2	8,85	4,9	16,8	< 0,001*	0,002*
e-ser3	9,12	5,6	16,3	< 0,001*	0,010*
e-ser4	8,67	5,4	15,8	< 0,001*	0,009*
e 1	7,8	4,4	16,25	–	0,001*
e 2	9,8	6,05	17,5	< 0,001*	0,001*
e 3	9,9	6	16,75	< 0,001*	0,004*
e 4	9,4	6,15	15,8	< 0,001*	0,002*
a-ser1	11,3	7	14,8	–	0,036*
a-ser2	12,1	8,5	14,5	< 0,001*	0,995

Параметр	Mean	Min	Max	pW	pU
a-sep3	12,2	5,6	15,2	< 0,001*	0,073
a-sep4	12,0	6,2	14	0,001*	< 0,001*
e-lat1	9,0	3,8	17,3	–	0,029*
e-lat2	11,3	5,2	18,2	< 0,001*	0,003*
e-lat3	10,9	5	17,2	< 0,001*	0,020*
e-lat4	10,4	5	16,6	< 0,001*	0,012*
a-lat1	13,0	10	17,2	–	0,095
a-lat2	13,6	10,2	16,3	0,001*	0,638
a-lat3	13,6	9,8	16,4	0,002*	0,018*
a-lat4	13,2	8,9	15,7	0,581	0,004*
E/e-sep1	10,51	5,69	22,05	–	0,005*
E/e-sep2	9,39	5,56	15,3	< 0,001*	0,001*
E/e-sep3	8,94	5,29	13,5	< 0,001*	0,013*
E/e-sep4	8,78	5,52	13,9	< 0,001*	0,026*
E/e-lat1	8,16	4,93	16,73	–	0,087
E/e-lat2	7,48	4,93	12,69	0,050*	0,003*
E/e-lat3	7,45	4,67	14,6	0,025*	0,035*
E/e-lat4	7,36	4,52	14,5	0,017*	0,034*
Av.E/e 1	9,33	5,61	18,84	–	0,012*
Av.E/e 2	8,43	5,34	12,08	< 0,001*	0,001*
Av.E/e 3	8,19	5,34	12,52	< 0,001*	0,010*
Av.E/e 4	8,07	5,49	12,58	< 0,001*	0,016*

Примечание: pW – статистическая значимость различий по сравнению с первым показателем, рассчитанным по критерию Уилкоксона (Wilcoxon); pU – статистическая значимость различий между групповыми количественными показателями определена непараметрическим критерием Манна – Уитни (Mann – Whitney), * – уровень значимости $p < 0,05$.

3. Операция КШ у пациентов обеих групп способствует увеличению пиковой скорости ранней фазы (Е) митрального потока во всех послеоперационных периодах ($p < 0,05$).

4. У пациентов с ИБС и СД 2-го типа соотношение Е / А ниже по сравнению с таковыми без СД 2-го типа на ранних и поздних послеоперационных стадиях ($p < 0,05$).

5. Скорости раннего наполнения ЛЖ по тканевому доплеру (e-sep, e-lat, e) у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа по сравнению с больными без СД 2-го типа были ниже как пред-, так и на всех послеоперационных периодах наблюдения после операции КШ ($p < 0,05$).

6. Операция КШ у пациентов обеих групп способствует увеличению скорости раннего наполнения ЛЖ по ТМД (e-sep, e-lat, e) ($p < 0,001$).

7. В сравнении с пациентами с ИБС в сочетании с СД 2-го типа показатель Av.E/e у больных без СД 2-го типа был ниже как до, так и во всех послеоперационных периодах ($p < 0,05$).

8. Операция КШ у пациентов обеих групп способствует уменьшению показателя Av.E/e на ранних и поздних послеоперационных стадиях наблюдения ($p < 0,001$).

Наши результаты по преимуществу использования ТМД в диагностике ДД ЛЖ совпа-

дают с данными E. Febe et al. (2012). В это исследование были включены 40 пациентов, страдающие диабетом, и 20 добровольцев в качестве контрольной группы. Всем была выполнена традиционная эхокардиография с помощью ИВД и тканевое доплеровское изображение. У 55 % пациентов с СД 2-го типа и у 10 % обследуемых из контрольной группы была выявлена ДД ($p = 0,001$).

Из 22 пациентов основной группы ДД у 13 человек была диагностирована как ИВД, так и ТМД, у одного больного только ИВД, в то время как у 8 пациентов только ТМД ($p = 0,004$). Это доказывает, что ТМД по сравнению с обычной эхокардиографией с применением ИВД является более значимой при диагностике ДД пациентов с СД 2-го типа [10].

В статье B. Zahiti et al. (2013) подчеркивается высокая клиническая значимость выявления ДД ЛЖ у больных с СД 2-го типа на основе критериев тканевой доплерографии. В исследовании нарушения ДФ обнаружены с помощью ТМД. У бессимптомных пациентов с диабетом 2-го типа с пятилетней продолжительностью заболевания и нормальной функцией ЛЖ при обычной эхокардиографии с помощью ТМД удалось выявить наличие ДД. У этих пациентов обнаружилась пониженная толерантность к физической нагрузке во время выполнения теста. Применение тканевой доплерографии может оправдать рутинный скрининг ДД у больных диабетом, предположительно имеющих здоровое сердце [11].

Результаты исследования G. Diller et al. (2008) подтверждают наши данные о положительном влиянии хирургической реваскуляризации на ДФ ЛЖ. В исследование были включены 32 пациента с сохранившейся предоперационной систолической функцией. Скорости раннего наполнения ЛЖ по

тканевому доплеру (е) значительно улучшались через 5 дней и 6 недель после операции в области перегородки ($6,2/-2,3-7,4/-2,6$ и $7,6/-2,6$ см/с соответственно; $p < 0,05$) и на боковой стенке ЛЖ ($9,1/-3,0-10,1/-3,0$ и $11,3/-2,9$ см/с соответственно; $p < 0,05$) и затем медленно снижались до предоперационных значений через 18 месяцев. Результаты исследования показали улучшение ДФ ЛЖ сразу после КШ [12].

На сегодняшний день очень важно внедрение современных методов диагностики в повседневную практику. В статье E. Grigorescu et al. (2019) проанализированы работы, в которых пациенты были всесторонне оценены с помощью эхокардиографии в соответствии с последними руководствами по ДД ЛЖ (2016), и те, в которых исследования проводились на основе предыдущих, широко используемых рекомендаций (2009). Обнаружено, что обновленный алгоритм для ДД ЛЖ (2016) более эффективен в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с установленной ДД ЛЖ, а также что повышенные значения индекса E / e могут указывать на раннее диастолическое нарушение, предвещающее диабетическую кардиомиопатию [13].

Глубокое понимание ранних сердечно-сосудистых проявлений при сахарном диабете имеет большое значение в международных программах исследований и профилактики, учитывая, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти пациентов с диабетом.

Нарушения ДФ ЛЖ преобладают среди больных СД 2-го типа. Хирургическая реваскуляризация является одним из широко применяемых методов лечения у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа. КШ способствует улучшению ДФ ЛЖ, а применяемый метод ТМД

может служить необходимым критерием в оценке адекватности метода лечения. В связи с этим рекомендуется использование в клинической практике ТМД для оценки ДФ ЛЖ у больных ИБС и СД 2-го типа как в пред-, так и в послеоперационных периодах.

ВЫВОДЫ

У пациентов с ИБС с сохраненной систолической функцией ЛЖ, перенесших КШ, при наличии СД 2-го типа применение ИВД с ТМД предпочтительнее для выявления ДД и динамического наблюдения в послеоперационном периоде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I., Beagley J. et al.* Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 103: 137–149.
2. *Zimmet P., Alberti K.G., Magliano D.J. et al.* Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 616–622.
3. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Российский кардиологический журнал 2019; 8: 151–226.
4. *Kazik A., Wilczek K., Polonński L.* Management of diastolic heart failure. *Cardiol J* 2010; 17 (6): 558–565.
5. *Galinier M., Pathak A., Roncalli J. et al.* Obesity and cardiac failure. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005; 98 (1): 39–45.
6. *Russo C., Jin Z., Homma S. et al.* Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. *Eur J Heart Fail*, 2010; 12 (5): 454–461.

7. *Aljaroudi W., Alraies M.C., Halley C. et al.* Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction. *Circulation* 2012; 125 (6): 782–788.

8. *Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10 (2): 165–193.

9. *Носенко Н.Н., Поташев С.В., Симагина Т.В. и др.* Тканевая миокардиальная доплер-эхокардиография: возможности и ограничения метода. *Внутренняя медицина* 2007; 6: 45–47.

10. *Febe E., Khaled E., Hany Y. et al.* Tissue Doppler Imaging Versus Conventional Echocardiography In Evaluation Of Diastolic Function In Diabetic Patients. *Life Sci J* 2012; 9 (4): 2256–2262.

11. *Zabiti B., Gorani D., Gashi F.* Left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic patients: detection and evaluation by tissue doppler imaging. *Acta Inform Med.* 2013; 21: 120–123.

12. *Diller G.P., Wasan B.S., Kyriacou A. et al.* Effect of coronary artery bypass surgery on myocardial function as assessed by tissue Doppler echocardiography *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34 (5): 995–999.

13. *Grigorescu E., Lacatusu C., Floriaet M., et al.* Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes-Progress and Perspectives. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9 (3): E121.

REFERENCES

1. *Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I., Beagley J. et al.* Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 137–149.

2. Zimmet P., Alberti K.G., Magliano D.J. et al. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 616–622.
 3. Rekomendacii ESC/EACTS po revaskularizacii miokarda 2018. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* 2019; 8: 151–226 (in Russian).
 4. Kazik A., Wilczek K., Polowski L. Management of diastolic heart failure. *Cardiol J* 2010; 17(6): 558–565.
 5. Galinier M., Pathak A., Roncalli J. et al. Obesity and cardiac failure. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005; 98 (1): 39–45.
 6. Russo C., Jin Z., Homma S., et al. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. *Eur J Heart Fail* 2010; 12 (5): 454–461.
 7. Aljaroudi W., Alraies M.C., Halley C. et al. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction. *Circulation* 2012; 125 (6): 782–788.
 8. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10 (2): 165–193.
 9. Nosenko N.N., Potashev S.V., Simagina T.V. et al. Tissue myocardial Doppler echocardiography: possibilities and limitations of the method. *Vnutrennjaja medicina* 2007; 6: 45–47 (in Russian).
 10. Febe E., Khaled E., Hany Y. et al. Tissue Doppler Imaging Versus Conventional Echocardiography In Evaluation Of Diastolic Function In Diabetic Patients. *Life Sci J* 2012; 9 (4): 2256–2262.
 11. Zabiti B., Gorani D., Gasbi F. Left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic patients: detection and evaluation by tissue doppler imaging. *Acta Inform Med* 2013; 21: 120–123.
 12. Diller G.P., Wasan B.S., Kyriacou A. et al. Effect of coronary artery bypass surgery on myocardial function as assessed by tissue Doppler echocardiography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34 (5): 995–999.
 13. Grigorescu E., Lacatusu C., Floriaet M., et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes-Progress and Perspectives. *Diagnosics (Basel)* 2019; 9 (3): E121.
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Материал поступил в редакцию 07.09.2020

УДК 616-089-059

DOI: 10.17816/pmj376102-110

ЛАЗЕРНАЯ ТЕРМОТЕРАПИЯ ИЛИ ИССЕЧЕНИЕ – ЧТО ПРЕДЛОЖИТЬ ПАЦИЕНТУ С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМ КОПЧИКОВЫМ ХОДОМ?

Д.С. Золотухин, И.В. Крочек, С.В. Сергийко*

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, Россия

LASER THERMOTHERAPY OR EXCISION, WHAT TO OFFER TO A PATIENT WITH PILONIDAL DISEASE?

D.S. Zolotukhin, I.V. Krochek, S.V. Sergiyko*

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Цель. Провести сравнительный анализ результатов лечения пациентов с эпителиальным копчиковым ходом с использованием лазериндуцированной интерстициальной термотерапии под ультразвуковым контролем и традиционного открытого иссечения. Высокая травматичность традиционных операций при эпителиальном копчиковом ходе, длительность пребывания в стационаре, болевой синдром вынуждают хирургов к поиску новых технологий в лечении данной патологии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 369 пациентов с ЭКХ, поступивших в клинику для плановых операций в период с 2009 по 2019 г. Мужчин было 264 (71,5 %), женщин – 105 (28,5 %). Средний возраст составил $26,9 \pm 7,2$ г. Пациентов разделили на две группы: у 190 человек основной группы операция проведена с использованием оптоволоконного лазера под ультразвуковым контролем; 179 пациентам группы сравнения осуществлено традиционное радикальное иссечение ЭКХ с наложением первичных швов или различных видов пластик.

Результаты. Выраженность болевого синдрома после операции у пациентов основной группы была $1,7 \pm 0,6$ балла, в группе сравнения $3,5 \pm 1,3$ балла по 5-балльной Визуально-аналоговой шкале боли. Длительность стационарного лечения в основной группе $1,8 \pm 0,4$ сут, в группе сравнения $11,5 \pm 1,7$ сут. Причем у 197 (76,1 %) пациентов основной группы операция проведена амбулаторно. Восстановление трудоспособности в основной группе наступило через $5,2 \pm 1,2$ сут, а в группе сравнения – через $17,4 \pm 2,8$. После традиционных операций рецидив заболевания отмечен у 11,7 %, а после лазерного лечения несколько больше – у 12,1 %. Удовлетворенность результатами лечения в основной группе отмечена у 95,1 %, а в группе сравнения – у 90 %.

© Золотухин Д.С., Крочек И.В., Сергийко С.В., 2020

тел. +7 912 803 34 94

e-mail: as12er@mail.ru

[Золотухин Д.С. (*контактное лицо) – ассистент кафедры Общей и детской хирургии; Крочек И.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры Общей и детской хирургии; Сергийко С.В. – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой Общей и детской хирургии].

© Zolotukhin D.S., Krochek I.V., Sergiyko S.V., 2020

tel. +7 912 803 34 94

e-mail: as12er@mail.ru

[Zolotukhin D.S. (*contact person) – Assistant, Department of General and Pediatric Surgery; Krochek I.V. – MD, PhD, Professor, Department of General and Pediatric Surgery; Sergiyko S.V. – MD, PhD, Head of Department of General and Pediatric Surgery].

Выводы. Полученные результаты лечения позволяют рекомендовать разработанный в клинике метод интерстициальной лазерной облитерации копчиковой кисты под ультразвуковой навигацией для широкого применения в практической работе хирургов.

Ключевые слова. Пилонидальная болезнь, пилонидальная киста, эпителиальный копчиковый ход, лазерная термотерапия.

Objective. To carry out a comparative analysis of the results of epithelial coccygeal course treatment using laser-induced interstitial thermotherapy (LIT) under ultrasound control and traditional open excision. The high trauma rate of traditional operations in the epithelial coccygeal course (ECC), the duration of hospital stay, pain syndrome force surgeons to search for new technologies in the treatment of this pathology.

Materials and methods. A retrospective analysis of the treatment results of 369 patients with ECC who were admitted to the clinic for elective surgery in the period from 2009 to 2019 was carried out. There were 264 men (71.5 %) and 105 women (28.5 %). The mean age was 26.9 ± 7.2 years. The patients were divided into 2 groups: 190 patients of the main group underwent surgery using a fiber-optic laser under ultrasound guidance, 179 patients of the comparison group underwent traditional radical excision of ECC with application of primary sutures or various types of plastic.

Results. The severity of pain syndrome after surgery in patients of the main group was 1.7 ± 0.6 points, in the comparison group 3.5 ± 1.3 points by a five-point visual analogue scale (VAS) for pain. The duration of inpatient treatment in the main group was 1.8 ± 0.4 days, in the comparison group 11.5 ± 1.7 days. Moreover, in 197 (76.1 %) patients of the main group, the operation was performed on an outpatient basis. The restoration of working capacity in the main group occurred after 5.2 ± 1.2 days, and in the comparison group – after 17.4 ± 2.8 . After traditional operations, the relapse of the disease was noted in 11.7 %, and after laser treatment, slightly more than 12.1 %. Satisfaction with the results of treatment in the main group was noted in 95.1 %, and in the comparison group in 90 % of patients.

Conclusions. The obtained results of treatment allow us to recommend the technique of interstitial laser obliteration of the coccygeal cyst under ultrasound navigation developed in the clinic for widespread use in practical work of surgeons.

Keywords. Pilonidal disease, pilonidal cyst, epithelial coccygeal passage, laser thermotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Эпителиальный копчиковый ход (ЭКХ, пилонидальная киста) – это врожденный дефект развития каудального конца эмбриона, при котором под кожей остается выстланный эпителиальный ход. Заболевание встречается у 5 % активного взрослого населения, чаще у мужчин и подростков [1–3]. На сегодняшний день практически все проктологи считают, что лечение ЭКХ должно быть только оперативным, которое позволяет полностью излечить больного, однако не многие предлагаемые методы лечения дают стойкий эффект [4, 5]. Традиционные хирургические способы лечения включают в себя

иссечение пилонидальной кисты с различными вариантами закрытия раневого дефекта (открытое ведение раны, частичное ушивание и применение различных видов пластик типа Каридакиса, Баском) [6–12]. Однако при этом нередко осложнения, замедление процесса заживления, частое возникновение рецидивов и образование грубых рубцов, что встречается у 10–40 % больных [6, 10]. К тому же длительные сроки госпитализации и восстановления трудоспособности, болевой синдром, расхождение краев ушитых ран не устраивают хирургов и пациентов. Отсюда понятен интерес хирургов к поиску и разработке новых технологий лечения ЭКХ [13–16].

В настоящее время лазерное излучение широко применяется при лечении многих заболеваний. Этому способствует разработка современных высокоэнергетических лазеров, обеспечивающих доставку излучения непосредственно к патологическому очагу по гибким световодам, что позволило активно использовать их для проведения внутритканевых и внутриполостных лечебных манипуляций, а благодаря современному ультразвуковому оборудованию появилась возможность визуализации и контроля за процессом лечения кистозных образований: гигром, бурситов, кист [4, 17]. В клинике общей хирургии ЮУГМУ с 2006 г. применяется разработанный нами малоинвазивный метод лечения ЭКХ с использованием диодного лазера под ультразвуковой навигацией, который мы назвали пункционная УЗ-контролируемая интерстициальная лазерная облитерация копчиковой кисты (патент РФ № 2283632 от 20 сентября 2006 г.)

Цель исследования – провести сравнительный анализ результатов лечения ЭКХ с использованием лазериндуцированной интерстициальной термотерапии (ЛИИТ) под УЗ-контролем и традиционного открытого иссечения кист для улучшения результатов лечения данной категории пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было начато в 2003 г. Основываясь на накопленных данных, проведен ретроспективный анализ результатов лечения 369 пациентов с ЭКХ, поступивших в клинику для плановых операций в период с 2009 по 2019 г. Мужчин было 264 (71,5 %), женщин – 105 (28,5 %). Средний возраст составил $26,9 \pm 7,2$ г. Пациентов разделили на две репрезентативные группы, которые различались только способами хирургического

лечения. У 190 больных основной группы операция проведена по разработанному в клинике методу с использованием лазерного излучения. 179 пациентам группы сравнения осуществлено традиционное радикальное иссечение ЭКХ с наложением первичных швов или различных пластик. Критериями сравнения в группах служили: длительность операции, продолжительность болевого синдрома в послеоперационном периоде, выраженность болевого синдрома, которую мы определяли по 5-балльной Международной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли; длительность госпитализации, сроки восстановления трудоспособности, частота рецидивов и удовлетворенность пациентов результатами операции, которые выявляли с помощью анкетирования. В анкете пациенты отвечали только на два вопроса: 1. Согласились бы Вы на эту операцию сегодня? 2. Рекомендовали бы Вы эту операцию родным? Ответить нужно было: «Да» или «Нет». Срок наблюдения составил от 6 месяцев до 10 лет. В работу вошли пациенты обоего пола, обратившиеся с клиникой эпителиальных копчиковых ходов, кист и / или свищей крестцово-копчиковой области. Ограничений предельного возраста не было. Критерии исключения: отказ пациентов, психические заболевания, непереносимость анестетиков.

В исследовании использовался отечественный лазерный аппарат ЛСП «ИРЭ-Полус» с длиной волны 1,064 мкм (пиковая мощность 30 Вт, режимы непрерывный и импульсно-периодический). Для подведения энергии лазерного излучения использовались кварц-кварцевые световоды с полиимидным покрытием диаметром 400–600 мкм.

Известно, что для внутриполостной лазерной облитерации кист с тонкими стенками (кисты Бейкера, сухожильные ганглии) при-

менение лазерного излучения в водопоглощающем диапазоне (в пределах 1,5–2,1 мкм, так называемые W-лазеры) представляется наиболее логичным и целесообразным. Оно обеспечивает воздействие на все слои кистозной стенки с повреждением эпителиальной выстилки. Возможность поглощения энергии W-лазеров стенкой кисты приводит к диффузному повреждению ее, без глубокого проникновения и повреждения окружающих глубже лежащих тканей, в том числе важных сосудов, нервов и сухожилий. А вот для кист с толстыми стенками, глубоко проникающими и инфильтрирующими мягкие ткани (какими являются, к примеру, пилонидальные кисты), наиболее предпочтительным является диапазон H-лазеров, так как поглощение излучения этого диапазона (0,8–1,064 мкм) происходит в основном за счет гемоглобина и на достаточную глубину (до 9–10 мм). Учитывая хорошую оксигенированность тканей, особенности морфологического строения с вовлечением в патологический процесс кожи и ее придатков, подкожную клетчатку, отсутствие рядом крупных сосудов, нервов и других важных образований, применение 0,97–1,06 мкм лазера является наиболее предпочтительным для лазерной облитерации копчиковых кист [18].

Были использованы традиционные клинические, лабораторные, инструментальные методы обследования и статистической обработки. При этом анализ результатов исследований проводили с применением пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010, Statistica. Для оценки статистической значимости различий между полученными результатами использовали критерий Стьюдента. Различия между группами считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Техника проведения метода пункционной интерстициальной лазерной облитера-

ции эпителиальной копчикового хода под УЗ-контролем: способ включает лазерную обработку копчикового хода, карманов и затеков через первичные отверстия или транскутанно, без разрезов, если имела место полная облитерация первичных отверстий. Перед проведением операции производилось УЗИ эпителиального хода и, если были «затеки и карманы», проводилась маркировка их границ спирто-нерастворимым маркером. После обработки операционного поля спиртовым раствором хлоргексидина биглюконат осуществлялась тумесцентная анестезия 1,0 % раствором лидокаина, в количестве 25,0–50,0 мл (возможно проведение операции под внутривенным обезболиванием). После анестезии производится тщательное выскабливание грануляций ложкой Фолькмана через первичные отверстия или через свищи. Удаляются имеющиеся в кисте волосы, фибрин, гной и некрозы, полость многократно промывается раствором антисептика. Под УЗ-наведением через первичное отверстие вводят иглу 19 G и по ней вводят кварц-кварцевый световод максимально близко к дистальной точке свищевого хода. При этом на мониторе УЗ-аппарата обычно отчетливо визуализируются и игла, и световод (рис. 1).



Рис. 1. Сонограмма копчикового хода. Месторасположение иглы (D1) и световода указано крестиками

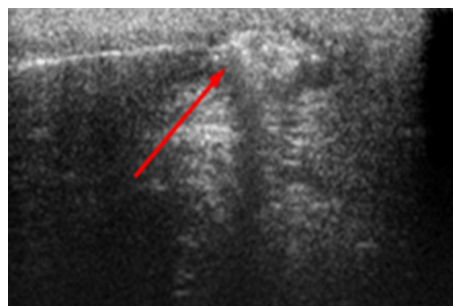
Интерстициальная лазерная облитерация копчикового хода производилась в непрерывном режиме облучения при постоянной тракции световода по змеевидной траектории от дистального конца свища к наружному отверстию. Скорость тракции составляла 1 мм/с. Мощность излучения – 2,5–3,5 Вт. После первичной обработки свищевых ходов производили повторное выскабливание стенок кисты ложкой Фолькмана, повторное промывание раствором хлоргексидина и повторную лазерную обработку под УЗ-контролем в указанных ранее параметрах. При наличии нескольких «карманов» выполнялась аналогичная лазерная обработка каждого из них.

При значительных размерах кисты и / или при наличии дополнительных карманов осуществлялась транскутанная перфорация всей площади маркированного перед операцией копчикового хода, до крестцово-копчиковой связки, но уже в импульсно-периодическом режиме 100/50 с мощностью излучения 7,5–8,0 Вт.

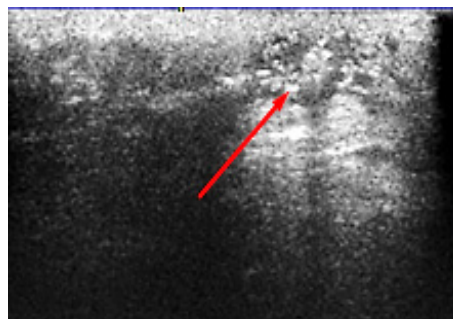
Применение такого режима лечения вызывало образование кавитационных пузырьков, внутри которых находится пар с температурой около 100 °С. Заполняя всю полость эпителиального копчикового хода, пузырьки, «схлопываясь», обеспечивали термическую обработку его внутренней эпителиальной оболочки. Известно, что для денатурации белковых структур необходима температура 50–55 °С, что и достигалось при данном режиме лазерного облучения [19].

Продолжительность лазерного воздействия составляла 5,5–8,0 мин и контролировалось по УЗ-картине в реальном времени. Контроль процедуры лазерной облитерации осуществлялся в реальном времени и оценивался по образованию ультразвуковой гиперэхогенной зоны («облака»), возникающей в тканях на конце световода (рис. 2).

Рис. 2. Сонография копчиковой кисты во время лазерной облитерации: а – стрелка указывает на появление гиперэхогенного «облачка» во время лечения; б – через 5 мин после начала лечения гиперэхогенное «облачко» занимает почти всю полость кисты



а



б

Рис. 3. Сонограмма крестцово-копчиковой области пациента через месяц после лазерной облитерации кисты. Стрелкой указан соединительнотканый рубец на месте бывшей полости

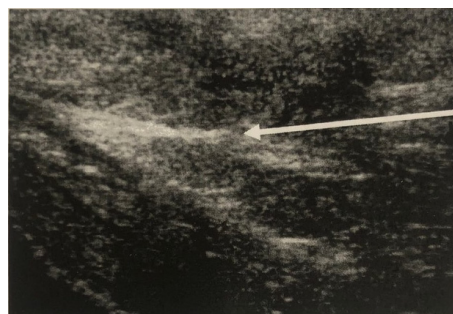


Рис. 3. Сонограмма крестцово-копчиковой области пациента через месяц после лазерной облитерации кисты. Стрелкой указан соединительнотканый рубец на месте бывшей полости

При необходимости проводили повторную лазерную облитерацию остаточной кистозной полости через 3–4 недели. Аргументом для окончания этапного лазерного лечения ЭХК считали отсутствие ультразвуковых признаков остаточной полости кисты и образование соединительнотканного рубца, занимающего весь эпителиальный копчиковый ход. В дальнейшем это приводило к прочному склеиванию стенок ЭХК (рис. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты хирургического лечения в сравниваемых группах были прослежены в сроки от года до 10 лет (таблица).

Результаты лечения ЭХК в сравниваемых группах

Критерий сравнения	Основная группа, $n = 190$	Группа сравнения, $n = 179$
Длительность операции, мин	$17,2 \pm 2,8$	$32,6 \pm 5,4$
Выраженность болевого синдрома, балл по шкале оценки боли	$1,7 \pm 0,6^*$	$3,5 \pm 1,3$
Продолжительность болевого синдрома, ч	$5,3 \pm 2,1^{**}$	$71,8 \pm 11,9$
Закрытия свища, сут	$3,1 \pm 2,8$	По окончании операции
Длительность стационарного лечения, сут	$1,8 \pm 0,4^{**}$	$11,5 \pm 1,7$
Длительность восстановления трудоспособности, сут	$5,2 \pm 1,8^{**}$	$17,7 \pm 2,8$
Количество рецидивов, абс. (%)	23/12,1 %	21/11,7 %
Удовлетворенность пациентов, абс. (%)	117/95,1 % ($n = 123$)	121/ 90 % ($n = 111$)

Примечание: * – достоверность между группами ($p < 0,05$), ** – достоверность результатов ($p < 0,005$).

Длительность операции в основной группе составила $17,2 \pm 2,8$ мин, в группе сравнения – $32,6 \pm 5,4$ мин ($p < 0,005$), однако выраженность боли была минимальной – $1,7 \pm 0,6$ балла по Международной визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ), в то время как у пациентов группы сравнения она составила $3,5 \pm 1,3$ балла. После традиционных операций продолжительность болевого синдрома – $71,8 \pm 11,9$ ч, а после лазерных значительно меньше – $5,3 \pm 2,1$ ч, что связано, на наш взгляд, с минимальной травматизацией тканей.

У пациентов основной группы со 2–3-х суток клиническое улучшение сопровождалось снижением напряжения и отека мягких тканей в зоне оперативного вмешательства, а свищи закрывались на 4–6-е сутки. У 39 (20,5 %) больных основной группы свищи не закрылись, что через три недели потребовало проведения повторного лазерного воздействия с последующей полной эпителизацией копчикового хода. При ультразвуковом мониторинге к концу пятой недели ($37,4 \pm 2,4$ сут) на месте кисты формировался соединительнотканый рубец. После традиционного лечения, как правило, свищи закрывались сразу после операции.

Средняя длительность стационарного лечения у больных основной группы составил $1,8 \pm 0,4$ сут, в то время как в группе сравнения – $11,5 \pm 1,7$ сут. В настоящее время лазерная облитерация ЭХК в основном выполняется амбулаторно. Восстановление трудоспособности в основной группе отмечено на $5,2 \pm 1,8$ сут, а в группе сравнения значительно позднее – $17,4 \pm 2,8$ ($p < 0,001$).

У 23 (12,2 %) больных основной группы в отдаленные сроки возник рецидив заболевания, что потребовало повторного (по их желанию) лазерного лечения у 16 (8,4 %) человек, а 7 (3,6 %) произведено хирургическое лечение по способу Баском.

После традиционных операций рецидив заболевания, потребовавший повторного оперативного лечения, в течение первого года развился у 21 (11,7 %) больного. Удовлетворенность пациентов результатами лечения определяли с помощью анкетирования. В основной группе опрошено 123 (64,7 %) пациента из 190, а в группе сравнения 111 (62 %) из 179. В основной группе удовлетворены результатами операции лазерной 117 (95,1 %) человек из 123, а в группе сравнения 100 (90 %) опрошенных из 111.

Отдаленные результаты лечения в сравниваемых группах достоверно не различимы. При этом непосредственные результаты лечения были значительно лучше у пациентов основной группы, о чем свидетельствует минимально выраженный и незначительный по времени болевой синдром, меньшая продолжительность стационарного лечения и восстановления трудоспособности и, конечно, удовлетворенность пациентов результатами лечения.

Положительный эффект лазерной облитерации копчиковых кист обусловлен не только минимизацией операционной травмы, но и термическим, бактерицидным действием лазерного излучения, вапоризацией некротизированных тканей и эпителиальной выстилки, что приводит к улучшению микроциркуляции и стимуляции репаративных процессов [20–22].

В настоящее время проводится работа по изучению состояния микроциркуляции, распределению температурных полей во время взаимодействия лазерного излучения и организма пациента.

Выводы

1. Непосредственные результаты лечения были значительно лучше у пациентов основной группы, о чем свидетельствует ми-

нимально выраженный и незначительный по времени болевой синдром, меньшая продолжительность стационарного лечения и быстрое восстановление трудоспособности.

2. Учитывая хорошие результаты, метод пункционной УЗ-контролируемой интестициальной облитерации эпителиального копчикового хода можно рекомендовать в широкую клиническую практику.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Помазкин В.И. Анализ результатов лечения эпителиального копчикового хода при дифференцированном выборе операции. Уральский медицинский журнал 2010; 4: 36–39.
2. Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник по колопроктологии. М.: Литтерра 2012; 606.
3. Azizi R., Alemrajabi M. Trends in surgical treatment of pilonidal sinus diseases: primary closure or flap? World J Surg 2012; 36: 7.
4. Bascom J. Pilonidal sinus: experience with the Karydakis flap. Br J Surg 1998; 85: 874–877.
5. Karydakis G.E. Easy and successful treatment of pilonidal sinus a fterex planation of its causa-tive process. Aust NZJ Surg 1992; 62: 385–389.
6. Bascom J. Pilonidals: Distilled wisdom. SocietaItaliana di Chirurgia. ColoRettale 2010; 25: 218–220.
7. Помазкин В.И. Модифицированный метод ассиметричного иссечения в лечении эпителиального копчикового хода. Хирургия 2008;12: 40–43.
8. Can M.F., Sevinc M.M., Yilmaz M. Multicenter prospective randomized trial comparing modi-fied Limberg flap transposition and Karydakis flap reconstruction in patients with sacrococcygeal pilonidal disease. American Journal of Surgery 2010; 200 (3): 318–327.

9. Крочек И.В. с соавт. Способ лечения эпителиального копчикового хода с помощью оптоволоконного лазера. IX Международная Российская школа колоректальной хирургии и IV Конгресс Евроазиатской ассоциации колоректальных технологий (Е.С.Т.А.). Материалы конгресса колопроктологов и гастроэнтерологов. М. 2015; 21.
10. Berger A., Frileux P. Sinus pilonidal. Pilonidal sinus. Ann Chir 1995; 49: 889–892.
11. Крочек И.В., Сергейко С.В., Яйцев С.В., Анчугова А.Е. УЗИ-контролируемая внутриполостная лазерная облитерация эпителиального копчикового хода. Уральский медицинский журнал 2016; 7 (140): 152–155.
12. Гапонцев В.П., Минаев В.П., Савин В.И. и др. Медицинские аппараты на основе мощных полупроводниковых и волоконных лазеров. Квантовая электроника 2002; 32 (11): 1003–1006.
13. Крочек И.В., Сергейко С.В., Яйцев С.В., Анчугова А.Е. УЗИ-контролируемая внутриполостная лазерная облитерация эпителиального копчикового хода. Уральский медицинский журнал 2016; 7 (140): 152–155.
14. Kaya B., Eris C., Atalay S., Bat O. Modified Limberg transposition flap in the treatment of pilonidal sinus disease. Tech Coloproctol 2012; 19 (1): 55–59.
15. Ануфриева С.С. Возможности использования и эффективность лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона в хирургии доброкачественных узловых новообразований молочной железы – экспериментально-клиническое исследование: дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск 2012; 201.
16. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. Физика белка: курс лекций с цветными и стереоскопическими иллюстрациями и задачами. 3-е изд, испр. и доп. М.: КДУ 2012; 456.
17. Ермолаев В.Л., Шурыгина Е.П., Столин А.В., Барышев В.Е. Тактика лечения больных с осложненными формами эпителиального копчикового хода. Уральский медицинский журнал 2010; 4 (69): 32–35.
18. Лурия И.А., Цема Е.В. Этиология и патогенез пилонидальной болезни. Колопроктология 2013; 3: 35–49.
19. Petersen S., Koch R., Stelzner S. et al. Primary closure techniques in chronic pilonidal sinus: a survey of the results of different surgical approaches. Dis Col Rect 2002; 45: 1458–1467.
20. Помазкин В.И. Модифицированный метод ассиметричного иссечения в лечении эпителиального копчикового хода. Хирургия 2008; 12: 40–43.
21. Gulpinar K., Pampal A., Ozis S., Kuzu M. Non-operative therapy for pilonidal sinus in adolescence: crystallised phenol application, 'report of a case'. BMJ Case Rep 2013; 65 (5): 88–91.
22. lesalnieks I., Fiirst A., Rentsch M. Rezidivrisiko nach primarem medianem Wundverschluss bei Patienten mit Pilonidalsinus. Chirurg 2003; 74: 461–468.

REFERENCES

1. Pomazkin V.I. Analysis of the results of treatment of the epithelial coccygeal passage with a differentiated choice of surgery. *Ural'skij medicinskij zhurnal* 2010; 4: 36–39 (in Russian).
2. Shelygin Yu.A., Grateful L.A. Handbook of Coloproctology. Moscow: Litterra 2012; 606 (in Russian).
3. Azizi R., Alemrajabi M. Trends in surgical treatment of pilonidal sinus diseases: primary closure or flap? *World J Surg* 2012; 36: 7.
4. Bascom J. Pilonidal sinus: experience with the Karydakis flap. *Br J Surg* 1998; 85: 874–877.
5. Karydakis G.E. Easy and successful treatment of pilonidal sinus a fterex planation

of its causative process. *Aust NZJ Surg* 1992; 62: 385–389.

6. *Bascom J.* Pilonidals: Distilled wisdom. SocietaItaliana di Chirurgia. *ColoRettale* 2010; 25: 218–220.

7. *Pomazkin V.I.* Modified method of asymmetric excision in the treatment of the epithelial coccygeal passage. *Hirurgija* 2008; 12: 40–43 (in Russian).

8. *Can M.F., Sevinc M.M., Yilmaz M.* Multi-center prospective randomized trial comparing modified Limberg flap transposition and Karydakias flap reconstruction in patients with sacrococcygeal pilonidal disease. *American Journal of Surgery* 2010; 200 (3): 318–327.

9. *Crocchek I.V. et al.* A method of treating epithelial coccygeal passage using a fiberoptic laser. IX Mezhdunarodnaja Rossijskaja shkola kolorektal'noj hirurgii i IV kongress Evroaziatskoj ssociacii kolorektal'nyh tehnologij (E.C.T.A.). Materialy kongressa koloproktologov i gastrojenterologov. Moscow 2015; 21 (in Russian).

10. *Berger A., Frileux P.* Sinus pilonidal. Pilonidal sinus. *Ann Chir* 1995; 49: 889–892.

11. *Crocchek I.V., Sergiyko S.V., Yaytsev S.V., Anchugova A.E.* Ultrasound-controlled intracavitary laser obliteration of the epithelial coccygeal passage. *Ural'skij medicinskij zhurnal* 2016; 7 (140): 152–155 (in Russian).

12. *Gapontsev V.P., Minaev V.P., Savin V.I. et al.* Medical devices based on high-power semiconductor and fiber lasers. *Kvantovaya elektronika* 2002; 32 (11): 1003–1006 (in Russian).

13. *Crocchek I.V., Sergiyko S.V., Yaytsev S.V., Anchugova A.E.* Ultrasound-controlled intracavitary laser obliteration of the epithelial coccygeal passage. *Ural'skij medicinskij zhurnal* 2016; 7 (140): 152–155 (in Russian).

14. *Kaya B., Eris C., Atalay S., Bat O.* Modified Limberg transposition flap in the treatment of pilonidal sinus disease. *Tech Coloproctol* 2012; 19 (1): 55–59.

15. *Anufrieva S.S.* Possibilities of use and efficiency of laser radiation of the near infrared range in surgery of benign nodular neoplasms of the mammary gland – an experimental clinical study: diss. ... doctor of Medical Sciences. Chelyabinsk 2012; 201 (in Russian).

16. *Finkelstein A.V., Ptitsyn O.B.* Protein Physics, A course of lectures with color and stereoscopic illustrations and problems. 3rd ed. Rev. and add. Moscow: KDU 2012; 456 (in Russian).

17. *Ermolaev V.L., Shurygina E.P., Stolin A.V., Baryshev V.E.* Tactics of treatment of patients with complicated forms of the epithelial coccygeal passage. *Ural'skij medicinskij zhurnal* 2010; 4 (69): 32–35 (in Russian).

18. *Lurin I.A., Tsema E.V.* Etiology and pathogenesis of pilonidal disease. *Koloproktologija* 2013; 3: 35–49 (in Russian).

19. *Petersen S., Koch R., Stelzner S. et al.* Primary closure techniques in chronic pilonidal sinus: a survey of the results of different surgical approaches. *Dis Col Rect* 2002; 45: 1458–1467.

20. *Pomazkin V.I.* Modified method of asymmetric excision in the treatment of the epithelial coccygeal passage. *Hirurgija* 2008; 12: 40–43 (in Russian).

21. *Gulpinar K., Pampal A., Ozis S., Kuzu M.* Non-operative therapy for pilonidal sinus in adolescence: crystallized phenol application, 'report of a case'. *BMJ Case Rep* 2013; 65 (5): 88–91.

22. *Isalnieks I., Fiirst A., Rentsch M.* Rezidivrisiko nach primarem medianem Wundverschluss bei Patienten mit Pilonidalsinus. *Chirurg* 2003; 74: 461–468.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 04.09.2020

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.89+613.6+614.25
DOI: 10.17816/pmj376111-122

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ У РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА ПОРОХОВ

С.В. Кузьмина, Р.В. Гарипова, К.К. Яхин*

Казанский государственный медицинский университет, Россия

FEATURES OF MENTAL DEADAPTATION FORMATION IN POWDER PRODUCTION WORKERS

S.V. Kuzmina, R.V. Garipova, K.K. Yakhin

Kazan State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценено влияние производственных и непроизводственных факторов риска на формирование нарушений психического здоровья у работников химического производства.

Материалы и методы. 201 работник основной и 352 работника группы условного контроля были обследованы клиническим методом с применением клинического структурированного психиатрического интервью; анкетированием с целью выявления дополнительных непроизводственных факторов риска; а также с помощью опросника невротизации. Вычисления проводились в среде статистической системы R. Для моделирования зависимостей и вычисления вероятностей строились логистические регрессионные модели, проводился факторный анализ.

Результаты. Выявлена зависимость формирования донозологических психических расстройств работников от временных характеристик, уровня материального обеспечения и собственно производст-

© Кузьмина С.В., Гарипова Р.В., Яхин К.К., 2020

тел. 7 987 296 22 49

e-mail: skouzmina21@list.ru

[Кузьмина С.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии; Гарипова Р.В. – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гигиены, медицины труда; Яхин К.К. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии].

© Kuzmina S.V., Garipova R.V., Yakhin K.K., 2020

tel. 7 987 296 22 49

e-mail: skouzmina21@list.ru

[Kuzmina S.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Psychiatry; Garipova R.V. – MD, PhD, Associate Professor, Professor, Department of Hygiene, Occupational Medicine; Yakhin K.K. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Psychiatry].

венных факторов. Удельный вес лиц с психической дезадаптацией в основной группе (72,5 %) и группе условного контроля (27,5 %) достоверно отличались между собой ($p \leq 0,001$).

Выводы. Структура и собственно риск формирования психической дезадаптации у работников производства порохов определяются вредными факторами труда, зависят от экономической защищенности, эволюционируют в зависимости от временных характеристик. Для лиц, работающих в условиях воздействия химического фактора производственной среды в сочетании с взрыво- и пожароопасными работами, ведущей является астеновегетативная симптоматика. Степень выраженности реакций характеризуется вариабельностью.

Ключевые слова. Психическое здоровье, химическое производство, неблагоприятные условия труда, психическая дезадаптация, здоровье работников.

Objective. The aim was to assess the impact of production and non-production risk factors on the formation of mental health disorders in chemical workers.

Materials and methods. 201 employees of the main and 352 employees of the group of control were examined by a clinical method using a clinical structured psychiatric interview; questionnaires to identify additional non-production risk factors; questionnaire of neurotization. The calculations were carried out in the environment of the statistical system R. For modeling dependencies and calculating probabilities, logistic regression models were built, factor analysis was carried out.

Results. The dependence of the formation of prenosological mental disorders in workers on the temporal characteristics, the level of material support and the actual production factors was revealed. The proportion of persons with mental deadaptation (MD) in the main group (72.5 %) and the group of control (27.5 %) significantly differ from each other ($p \leq 0.001$).

Conclusions. 1. The structure and the actual risk of MD formation among workers in the production of gunpowder is determined by harmful labor factors, depends on economic security, evolves depending on time characteristics. 2. For persons working under the influence of a chemical factor of the production environment in combination with explosive and fire hazardous works, the leading is astheno-vegetative symptomatology in combination with the personality type of conversion reaction. In the first 9 years of experience, general neurotic reactions are observed with a pronounced contribution from all scales, indicating the tension of adaptation mechanisms up to the formation of decompensation. With an increase in the length of time, the reactions are transformed into a conversion type of response according to the somato-vegetative type with a phobic radical and obsessions, and subsequently manifest themselves in relative independence from characterological reactions. 3. The degree of severity of reactions is characterized by variability, significantly overlapping the types of disorders that can be considered in the framework of «Other mood disorders» (F38.0 and F38.1), which does not give grounds to classify them as F30-F34, since they are not sufficiently pronounced and severe.

Keywords. Mental health, chemical production, adverse working conditions, mental maladjustment, employee health.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным по глобальному бремени болезней (2020), в возрастной группе наиболее работоспособного населения (15–49 лет) в 2019 г. ментальные расстройства заняли первое место [1]. Известно, что не-

благоприятные условия труда могут привести к нарушениям физического и психического здоровья, снижению производительности. С условиями труда могут быть связаны многие факторы риска нарушений психического здоровья. Современный уровень психиатрии, характеризующийся сме-

ной парадигмы психического здоровья, разработкой новых подходов к оценке психического состояния и созданию организационных программ, предполагает многофакторный анализ психического состояния, включающий в себя показатели социального характера, адекватность реагирования индивидуума на объективную реальность, субъективную оценку своего состояния и социального положения [2]. По имеющимся данным, на предприятиях обрабатывающей промышленности растет риск интенсивности труда и психоэмоционального напряжения [3]. Среди работников химической промышленности риск заболевания на порядок выше среднестатистического, что обуславливается, прежде всего, производственными условиями, определяющимися профессиональной спецификой [4–6]. При этом в связи с имеющимся дефицитом исследований в этой области сделать окончательные заключения в отношении приоритетности влияния тех или иных факторов риска на развитие психической патологии к настоящему времени не представляется возможным.

Цель исследования – оценка влияния производственных и непроизводственных факторов риска на формирование нарушений психического здоровья у работников химического производства (на примере производства порохов).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основная группа обследованных включала 201 работника производства порохов, которые в ходе трудовой деятельности подвергаются комплексному воздействию химических факторов производства и эмоциональным перегрузкам в виде взрыво- и пожароопасности. В группу условного

контроля вошли 352 работника, не подвергающихся воздействию неблагоприятных производственных факторов. Для решения поставленных целей и задач было проведено сравнение факторов риска, оказывающих влияние на формирование нарушений ментального здоровья. Согласно критериям рандомизации, лица с диагнозом установленного профессионального заболевания и наличием в анамнезе диагноза психического расстройства явились критерием исключения из исследования. В исследование были включены работники обоих полов в возрасте 20 лет и старше, со стажем работы не менее года, давшие письменное информированное добровольное согласие на прохождение периодического медицинского осмотра (ПМО) в объеме, регламентируемом Приказом Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования) и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» [7]. На следующем этапе, наряду с клиническими методами исследования, сбором и анализом анамнестических, наследственных данных, использовались специально разработанные анкеты и опросники. Работникам группы наблюдения и группы условного контроля были проведены: клиническое структурированное психиатрическое интервью; анкетирование с целью выявления дополнительных непроизводственных факторов риска; оценка невротических состояний с использова-

нием опросника для их выявления [8]. Вычисления проводились в среде статистической системы R [9]. Для моделирования зависимостей и вычисления вероятностей строились логистические регрессионные модели [10, 11], проводился факторный анализ. Доверительные интервалы и стандартные ошибки вычислялись для уровня значимости 5 % штатными средствами системы R.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Социально-гигиенические характеристики рабочих основной группы не отличались от таковых лиц группы условного контроля, что позволяет сделать вывод об адекватности сравнения групп и дает возможность сопоставить влияние собственно производственных факторов на психическое здоровье в основной группе и группе условного контроля. Средний возраст обследованных работников основной группы составил $50,6 \pm 9,9$ г., средний стаж работы на производстве – $22,3 \pm 12,0$ г. Анализ частоты возникновения различных вариантов психической адаптации и дезадаптации среди лиц, работающих в разных условиях производственной среды и трудового процесса, показал, что удельный вес лиц с психической дезадаптацией (ПД) в группе условного контроля относительно низок (27,5 %), что характерно и для общей популяции населения. При этом удельный вес работников основной группы с ПД значимо выше (72,5 %). Удельный вес лиц с психической дезадаптацией в основной группе и группе условного контроля достоверно отличались между собой ($p \leq 0,001$).

Последующий анализ, направленный на оценку взаимосвязи и влияния производственных факторов, был нацелен на изучение зависимости между вероятностью формирования психической дезадаптации и стаже-

выми характеристиками обследованных. Это позволило определить характер временной связи между воздействием неблагоприятных производственных факторов и периодом появления нарушений здоровья. Стажевые интервалы были распределены на группы: 1–4 года; 5–14 лет; 15 лет и более. По нашим наблюдениям (табл. 1), наиболее высокие шансы развития психической дезадаптации в условиях хронического воздействия химических веществ, сочетающиеся с работой во взрыво- и пожароопасных производствах, были выявлены у работников с профессиональным стажем 1–4 года ($0,750 \pm 0,217$). Вероятность формирования психической дезадаптации относительно группы контроля значительно выше среди лиц со стажем до четырех лет среди работников производства порохов ($p \leq 0,005$), что можно объяснить формированием психического расстройства и уходом этих лиц из профессии.

Таблица 1

Вероятность формирования ПД в зависимости от стажа в основной группе

Стаж, лет	Основная группа
1–4	$0,750 \pm 0,217^*$
5–14	$0,394 \pm 0,085^{**}$
15 и более	$0,450 \pm 0,056$

Примечание: * – $p \leq 0,05$ (относительно группы контроля); ** – $p \leq 0,005$ (внутри основной группы).

Внутри производственной группы вероятность формирования ПД достоверно снижается к 5–14-му году работы ($0,394 \pm 0,085$, $p \leq 0,005$). Начиная с 15-го года стажа вероятность формирования ПД вновь нарастает ($0,450 \pm 0,056$).

Уровень экономического обеспечения и материальной компенсации вредных условий труда при производстве порохов значительно превышает уровень в других сферах промышленности. Это рассматривается нами как фактор, относящийся к условно производственным и оказывающим влияние на формирование нарушений психического здоровья, что подтверждается статистически достоверным различием между субъективной оценкой материального обеспечения и вероятностью формирования психической дезадаптации в группе работников основной группы (табл. 2).

Таблица 2

**Вероятность формирования ПД
в зависимости от уровня
материального обеспечения**

Уровень материального обеспечения	Основная группа
Достаточный	$0,278 \pm 0,061$
Недостаточный	$0,652 \pm 0,099^*$
Удовлетворительный	$0,548 \pm 0,077^*$

Примечание: * – $p \leq 0,05$.

Вероятность формирования донозологических расстройств достоверно выше у работников, оценивающих уровень материального обеспечения как недостаточный ($0,652 \pm 0,099$, $p \leq 0,005$), при этом достоверно высока вероятность формирования ПД у лиц, оценивающих уровень своего материального обеспечения как удовлетворительный ($0,548 \pm 0,077$, $p \leq 0,005$), что говорит о небольшой субъективной разнице между недостаточным уровнем и удовлетворительным (со слов самих работников, расцениваемом как «желательно больше») на производстве порохов.

При анализе возраста как вероятного фактора риска получены следующие данные:

по сравнению с группой от 20 до 30 лет, вероятность формирования ПД к возрастной группе 31–40 лет снижается в 1,5 раза (от $0,500 \pm 0,000$ у лиц до 20 лет к $0,400 \pm 0,219$ в группе 21–30 лет и далее до $0,267 \pm 0,114$). Таким образом, можем сделать вывод, что наиболее устойчивыми к формированию нарушений ментального здоровья являются работники 31–40-летнего возраста. В более старшей возрастной группе (41–50 лет) вероятность формирования донозологических психических расстройств начинает увеличиваться и достигает максимальных значений к 51–60 годам ($0,525 \pm 0,065$), затем резко снижаясь в 2,27 раза (до уровня вероятности $0,231 \pm 0,117$). Среди работников производства порохов велико влияние такого временного фактора, как стаж: полученные данные могут свидетельствовать о смене профессии или раннем выходе на пенсию лиц, работающих в условиях воздействия комбинированного химического фактора и фактора эмоционального напряжения, что и обуславливает снижение вероятности формирования ПД в более старших возрастных группах.

Наряду с выраженностью степени психической адаптации в зависимости от профессиональной принадлежности и стажевой группы нас интересовали особенности структуры ПД в основной группе. С этой целью по результатам опросника невротизации получили усредненные показатели диагностических коэффициентов (ДК) шкал опросника у лиц с устойчивой адаптацией и психической дезадаптацией. В табл. 3 представлены усредненные значения ДК по шкалам и уровни вероятности проявлений тех или иных вариантов расстройства психической адаптации среди работников основной группы.

Таблица 3

**Усредненные значения ДК и уровень
вероятности синдромов
у работников основной группы
с психической дезадаптацией**

Шкала	ДК, $M \pm m$	Уровень вероятности
Тревоги	$-0,59 \pm 2,43$	$0,203 \pm 0,404$
Невротической депрессии	$-2,05 \pm 2,95$	$0,322 \pm 0,469$
Астении	$-1,80 \pm 3,31$	$0,136 \pm 0,344$
Конверсионный тип реагирования	$-2,45 \pm 3,01$	$0,271 \pm 0,446$
Обсессивно- фобических на- рушений	$-1,30 \pm 2,16$	$0,203 \pm 0,404$
Вегетативных нарушений	$-3,56 \pm 4,23$	$0,246 \pm 0,432$

Как видно из полученных данных, по вероятности проявлений максимальный вклад в формирование состояния ПД приходится на три шкалы: шкалу невротической депрессии (уровень вероятности составляет $0,322 \pm 0,469$), при этом выраженность аффективной симптоматики по интенсивности (величине ДК) занимает третье место (ДК = $-2,05 \pm 2,95$) после выраженности по шкале конверсионного типа реагирования (ДК = $-2,45 \pm 3,01$) и шкалы вегетативных нарушений (ДК = $-3,56 \pm 4,23$), уровень проявления которой является в группе работников производства порохов наиболее выраженным.

Приведенные данные подтверждаются и вычислениями удельного веса симптомов каждого из шести вариантов шкал опросника (рис. 1). Депрессивные проявления определяются у работников чаще остальных (23,3 %), вторыми по распространенности являются диссоциативные нарушения – конверсионный тип реагирования (19,6 %),

у 17,8 % работников обнаруживаются вегетативные нарушения. Таким образом, в группе работников, подвергающихся воздействию химического фактора производства в сочетании с факторами угрозы жизни (взрыво- и пожароопасностью), определяется тенденция формирования преморбидных или пограничных расстройств психического здоровья, которые могут быть очерчены кругом симптомов, укладывающихся в диагностические критерии неврастения (МКБ-10 – код F48.0) [12] и других расстройств настроения (МКБ-10 – F38.0–F38.1) [12].

Симптомы, характеризующие проявления психической дезадаптации (фактически предболезненные психические проявления) у работников основной группы, достоверно отличающиеся от группы контроля ($p < 0,05$), представлены преимущественно группой из восьми аффективных симптомов, пяти симптомов, которые могут быть отнесены к астеническим проявлениям, семи состояний, характеризующих вегетативные нарушения и трех проявлений конверсионного типа реагирования. Удельный вес жалоб и ощущений, полученных в ходе обследования среди работников основной группы, представлен на рис. 2.

Необходимо отметить, что комбинация предъявляемых работниками вегетативных жалоб, встречаемость которых варьируется от 38 до 79 %, может быть рассмотрена в рамках такой нозологической единицы, как «Неврастения» (МКБ-10 – F48.0) [12], на что указывают: нарушения сна в начальной (удельный вес – 57 %) и средней (46 %) фазе, выраженная сонливость или постсомнические расстройства (38 %), повышенная утомляемость (50 %), рассеянность и невнимательность, сложность сосредоточиться (45 %); неприятные физические ощущения,

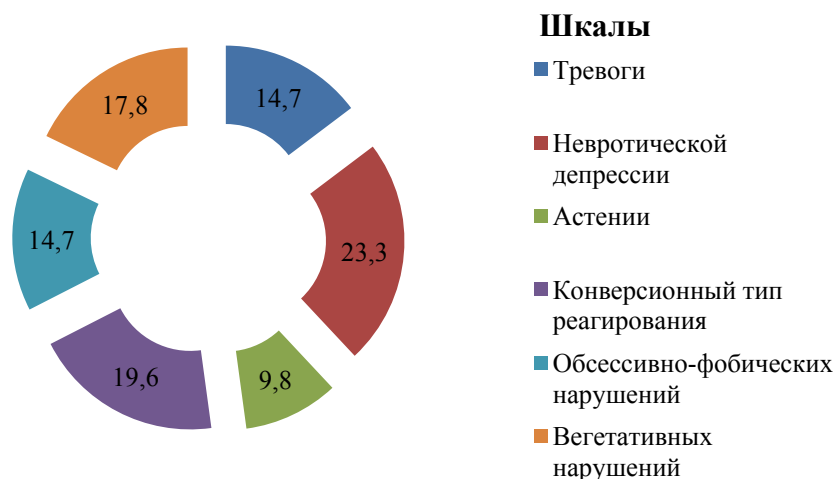


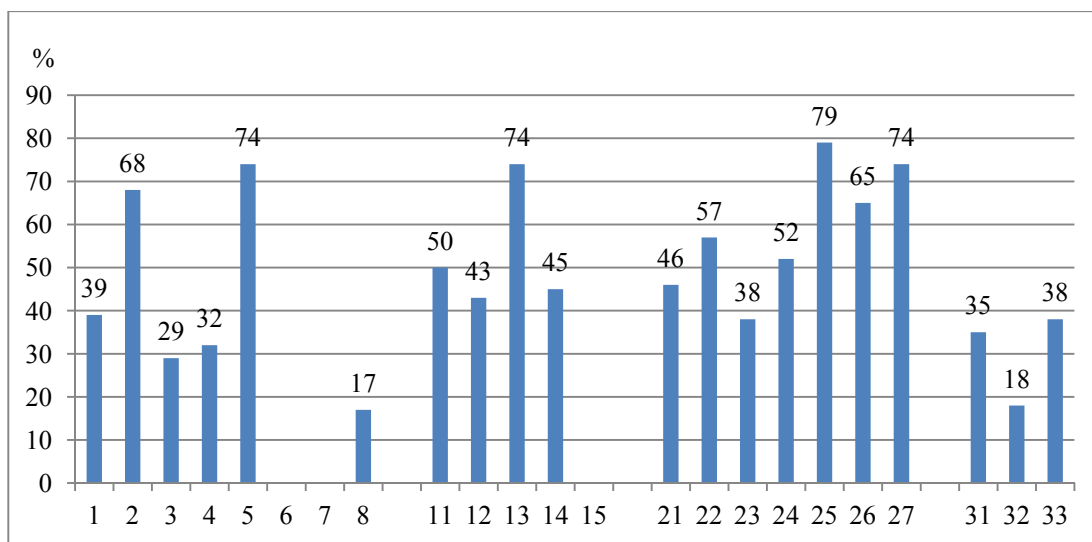
Рис. 1. Удельный вес синдромов (%) в формировании состояний ПД среди лиц основной группы

такие как головные боли (52 %) и кардиалгии (79 %), парестезии и сенестопатии (74 %). В качестве еще одной нозологической формы можно рассматривать «Соматоформную дисфункцию вегетативной нервной системы» (МКБ-10 – F45.3) [12], симптоматика которой проявляется жалобами и ощущениями, характерными для повреждения органов или систем, преимущественно или полностью иннервируемых и контролируемых вегетативной нервной системой. В случае группы работников производства порохов это – игра вазомоторов (74 %), метеочувствительность (65 %), навязчивые страхи по поводу своего здоровья (74 %), расстройства сердечно-сосудистой системы в виде функциональных сердечных болей (18 %), дыхательной (функциональные расстройства дыхания – 35 %) и желудочно-кишечной (функциональные нарушения пищеварительной системы – 38 %) систем. Третий круг жалоб аффективного спектра может быть рассмотрен в рамках «Других расстройств

настроения» (МКБ-10 – F38) [12], о чем свидетельствуют жалобы на ангедонию (удельный вес составляет 74 %), подавленное и угнетенное состояние (29 %), тревогу и беспокойство (32 %).

Факторный анализ структуры наиболее часто встречающихся симптомов у лиц с психической дезадаптацией в зависимости от воздействия профессиональных вредностей включает в представленной работе три фактора. Выделенные факторы объясняют от 83 до 89 % исходных признаков, которые распределялись по отдельным факторам в зависимости от воздействия профессиональной вредности (удельный вес каждого фактора, характеризующего работников основной группы, представлен в табл. 4).

Оценка результатов факторного анализа для лиц, чей труд характеризуется воздействием химического фактора в комбинации с взрыво- и пожароопасными работами, показала, что выявленные в первые девять лет работы пограничные нервно-психические



Аффективные расстройства		Вегетативные нарушения	
1 –	эмоциональная лабильность	21 –	расстройства глубины сна
2 –	ангедония	22 –	расстройства засыпания
3 –	подавленное, угнетенное состояние	23 –	постсомнические расстройства
4 –	тревога и беспокойство	24 –	головные боли
5 –	навязчивости	25 –	кардиалгии
6 –	трудность принятия решений	26 –	метеочувствительность
7 –	плохая переносимость ожидания	27 –	игра вазомоторов
8 –	идеи малоценности	Конверсионные расстройства	
Астенические расстройства		31 –	функциональные расстройства дыхания
11 –	повышенная утомляемость	32 –	функциональные сердечные боли
12 –	раздражительность, вспыльчивость	33 –	Функциональные нарушения пищеварительной системы
13 –	парестезии и сенестопатии		
14 –	рассеянность и невнимательность		
15 –	нерешительность в принятии решений		

Рис. 2. Представленность (%) клинических симптомов пограничных психических расстройств у лиц с психической дезадаптацией в основной группе

расстройства тесно связаны с характерологическими особенностями, появляясь астеновегетативными и тревожно-фобическими расстройствами (фактор 1, объясняющий 38 % всей дисперсии). В группе этих лиц структура второго фактора (27 % дисперсии) указывает на преобладание невротической депрессии также в сочетании с проявлениями астенических расстройств в комбинации с конверсионным типом реакций. Третий фактор (24 % дисперсии) включает конверсионные расстройства с вегетативными про-

явлениями тревожного типа. С увеличением стажа работы до 10–14 лет ведущим в структуре первого фактора (объясняющий 41 % всей дисперсии) становится конверсионный (вытесняющий) тип реагирования (0,91, $p \leq 0,05$), имеющий максимальную факторную нагрузку. Включение в структуру этого фактора депрессивных и астеновегетативных нарушений говорит о тенденции к формированию расстройств приспособительных реакций (F43.2 – МКБ-10) [12]. Второй фактор (27 % дисперсии) включает

Таблица 4

**Сравнительный факторный анализ структуры психических расстройств
в зависимости от стажа при воздействии комбинированных химических
факторов и эмоционального напряжения (взрыво- и пожароопасность)**

Шкала	Стаж до 9 лет			Стаж 10–14 лет			Стаж свыше 15 лет		
	Факторные нагрузки								
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Тревоги	0,72*	0,41*	0,49*	0,29	0,91*	0,28	0,36	0,89*	0,26
Невротической депрессии	0,29	0,91*	0,28	0,81*	0,32	0,14	0,68*	0,33	0,42*
Астении	0,72*	0,54*	0,28	0,52*	0,54*	0,38	0,41*	0,26	0,87*
Конверсионного типа реагирования	0,43*	0,48*	0,76*	0,91*	0,19	0,35	0,79*	0,32	0,36
Обсессивно- фобических нарушений	0,71*	0,23	0,29	0,29	0,31	0,91*	0,63*	0,48*	0,29
Вегетативных нарушений	0,66*	0,21	0,61*	0,72*	0,53*	0,3	0,63*	0,38	0,48*
Доли дисперсии, %	38	27	24	41	27	21	36	24	23

Примечание: * $p \leq 0,05$.

в себя с максимальной факторной нагрузкой тревожные расстройства (0,91, $p \leq 0,05$), и с меньшей – астеновегетативные нарушения, дополняющие структуру этого фактора. Третий фактор, включающий 21 % дисперсии, показывает максимальную нагрузку по шкале обсессивно-фобических нарушений (0,91, $p \leq 0,05$), выступая изолировано, что указывает на его независимость от других расстройств. У лиц со стажем свыше 15 лет, факторная структура становится иной: в 36 % всей дисперсии высокая факторная нагрузка по пяти шкалам с преобладанием конверсионного типа реагирования дополнена взаимозависимостью с депрессивными, обсессивно-фобическими и вегетативными расстройствами, показывая тенденцию к общей невротизации, отличающейся по структуре (фактор 1). Второй фактор (отражает 24 % дисперсии) включает в себя тревожный ради-

кал, сцепленный с обсессивно-фобическими реакциями. В структуре третьего фактора (23 % всей дисперсии) выделяется астенический компонент (0,87, $p \leq 0,05$), дополненный вегетативными расстройствами и депрессивной симптоматикой.

Не только производственные факторы в целом, но и временные характеристики производственного воздействия обуславливают как общие, так относительно разные механизмы дезадаптации. Применение предложенного комплекса донозологической диагностики и обработка полученных данных показали, что разные условия производства приводят не только к разной частоте психической дезадаптации, но и проявляются разными неспецифическими и относительно специфическими психическими расстройствами. Процесс достоверного снижения к 5–14-му году работы вероятности

формирования дезадаптации в основной группе согласуется с данными Н.Ф. Измерова (1998) о периоде «вырабатывания» в неблагоприятных условиях производства. Рост вероятности формирования ПД с 15-го года стажа подтверждает гипотезу о влиянии временных производственных факторов на риск нарушения ментального здоровья.

Таким образом, выявленные особенности формирования нарушений ментального здоровья, коррелирующие с временными и производственными факторами, позволяют утверждать, что применение комплекса донозологической диагностики с учетом специфических, характерных для конкретных условий производственной деятельности вариантов психической дезадаптации может быть использовано в ходе ПМО.

Выводы

1. Структура и собственно риск формирования психической дезадаптации у работников производства порохов определяется особенностями воздействия вредных факторов производства, зависит от экономической защищенности, эволюционируют в зависимости от временных характеристик (стажа работы во вредных производственных условиях и возраста).

2. Для лиц, работающих в условиях воздействия химического фактора производственной среды в сочетании с взрыво- и пожароопасными работами, сквозной, ведущей является астеновегетативная симптоматика в сочетании с личностным типом конверсионного реагирования. При этом в первые девять лет стажа наблюдаются общевротические реакции с выраженным вкладом всех шкал, свидетельствующие о напряжении адаптационных механизмов вплоть до фор-

мирования декомпенсации. Далее с увеличением стажа трансформируются в конверсионный тип реагирования по соматовегетативному типу с фобическим радикалом и obsessions, а в последующем проявляются в относительной независимости от характерологических реакций.

3. В исследованной группе работников степень выраженности каждого из компонентов характеризуется вариабельностью, в значительной степени перекрывающей типы расстройств, которые могут быть рассмотрены в разделе «Другие расстройства настроения» (F38.0 и F38.1), не дающих оснований классифицировать их кодами F30–F34, так как они не являются достаточно выраженными и тяжелыми.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Global burden of disease. The Lancet. 2020; 09, available at: <https://www.thelancet.com/lancet/visualisations/gbd-compare>
2. Чуркин А.А. Эпидемиология психических расстройств. Психиатрия: национальное руководство. Под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н., Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова. М.: ГЭОТАР-медиа 2009; 88–101.
3. Малютин Н.Н., Парамонов С.В., Сединина Н.С. Формирование психовегетативного фенотипа работников интенсивного труда. Биомедицина и социология 2020, available at: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2020-5-2-5-10>
4. Гарипова Р.В., Кузьмина С.В. Оценка условий труда медицинских работников по напряженности трудового процесса. Медицина труда и промышленная экология 2015; 9: 43–43.
5. Кузьмина С.В., Гарипова Р.В., Берхеева З.М., Яхин К.К. Ментальное здоровье ра-

ботников химического производства: факторы риска его нарушения. Казанский медицинский журнал 2020; 101 (4): 550–560.

6. Кузьмина С.В. Факторы риска химического производства и их влияние на состояние психического здоровья работников. Здоровье человека в 21 веке: сборник научных статей XI Российской научно-практической конференции. Казань 2019; 568–573.

7. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 13.12.2019) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда», available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_120902/

8. Яхин К.К., Менделевич Д.М. Клинический опросник для выявления и оценки невротических состояний: методические рекомендации для интернов и врачей. Казань 1978; 23.

9. *R Core Team R*: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria 2018, available at: <https://www.R-project.org/>

10. McCullagh P., Nelder J.A. Generalized Linear Models. London: Chapman and Hall 1989.

11. Venables, W.N., Ripley B.D. Modern Applied Statistics with S. New York: Springer 2002.

12. МКБ-10. Версия от апреля 2019, available at: <https://mkb-10.com/index.php?pid=4257>

REFERENCES

1. Global burden of disease, The Lancet 2020; 09, available at: <https://www.thelancet.com/lancet/visualisations/gbd-compare>

2. Churkin A.A. Epidemiology of mental disorders. *Psikhiatriya: natsional'noe rukovodstvo*. Pod red. T.B. Dmitriyevoy, V.N., Krasnova, N.G. Neznanova, V.Ya. Semke, A.S. Tiganova. Moscow: GEOTAR-media 2009; 88–101 (in Russian).

3. Malyutina N.N., Paramonova S.V., Sedinina N.S. Formation of the psycho-vegetative phenotype of intensive workers. *Biomedicina i sociologiya* 2020 (in Russian), available at: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2020-5-2-5-10>.

4. Garipova R.V., Kuz'mina S.V. Assessment of working conditions of medical workers according to the intensity of the labor process. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya* 2015; 9: 43–43 (in Russian).

5. Kuz'mina S.V., Garipova R.V., Berkeeva Z.M., Yakbin K.K. Mental health of chemical workers: risk factors for its disruption. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2020; 101 (4): 550–560 (in Russian).

6. Kuz'mina S.V. Chemical production risk factors and their impact on the mental health of workers. *Zdorov'e cheloveka v 21 veke: sbornik nauchnykh statej XI Rossijskoj nauchno-prakticheskoy konferenczii*. Kazan' 2019; 568–573 (in Russian)

7. Prikaz Minzdravsocrazvitiya Rossii ot 12.04.2011 № 302n (red. ot 13.12.2019) «Ob utverzhdenii perechnoj vrednykh i (ili) opasnykh proizvodstvennykh faktorov i rabot, pri vy`polnenii kotorykh provodyatsya obyazatel'nye predvaritel'nye i periodicheskie mediczinskie osmotry` (obsledovaniya), i Poryadka provedeniya obyazatel'nykh predvaritel'nykh i periodicheskikh mediczinskikh osmotrov (obsledovaniy)

rabotnikov, zanyaty`kh na tyazhely`kh rabotakh i na rabotakh s vredny`mi i (ili) opasny`mi usloviyami truda» (in Russian), available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_120902/

8. *Yakbin K.K., Mendelevich D.M.* Clinical questionnaire for the identification and assessment of neurotic conditions. Metodicheskie rekomendaczii dlya internov i vrachej. Kazan` 1978; 23 (in Russian).

9. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria 2018, available at: <https://www.R-project.org/>

10. *McCullagh P., Nelder J.A.* Generalized Linear Models. London: Chapman and Hall 1989.

11. *Venables, W.N., Ripley, B.D.* Modern Applied Statistics with S. New York: Springer 2002.

12. МКБ-10. Versiya ot aprelya 2019 (in Russian), available at: <https://mkb-10.com/index.php?pid=4257>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 01.09.2020

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.127-02:613.863]-008.6-036.1

DOI: 10.17816/pmj376123-130

СЛУЧАЙ СИНДРОМА ТАКОЦУБО

**Я.Б. Ховаева¹, Н.В. Кирьянова¹, Т.М. Зиньковская¹, Н.В. Иванова³,
Д.Ю. Соснин¹, Н.П. Моисеенко¹, Е.И. Воронова^{1*}, С.В. Гладков², А.В. Герасимова¹**

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

²Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова, г. Пермь,

³Городская клиническая больница № 2 имени Ф.Х. Граля, г. Пермь, Россия

THE CASE OF TAKOTSUBO SYNDROME

**Ya.B. Khovaeva¹, N.V. Kiryanova¹, T.M. Zinkovskaya¹, N.V. Ivanova³,
D.Yu. Sosnin¹, N.P. Moiseenko¹, E.I. Voronova¹, S.V. Gladkov², A.V. Gerasimova¹**

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Federal Center of Cardiovascular Surgery named after S.G. Sukhanov, Perm,

³City Clinical Hospital № 2 named after F.H. Gral, Perm, Russian Federation

© Ховаева Я.Б., Кирьянова Н.В., Зиньковская Т.М., Иванова Н.В., Соснин Д.Ю., Моисеенко Н.П., Воронова Е.И.,
Гладков С.В., Герасимова А.В., 2020

тел. +7 908 268 17 70

e-mail: lizikvoronova@mail.ru

[Ховаева Я.Б. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины; Кирьянова Н.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины; Зиньковская Т.М. – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины; Иванова Н.В. – кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики; Соснин Д.Ю. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики; Моисеенко Н.П. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины; Воронова Е.И. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины; Гладков С.В. – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по организации медицинской помощи; Герасимова А.В. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины].

© Khovaeva Ya.B., Kiryanova N.V., Zinkovskaya T.M., Ivanova N.V., Sosnin D.Yu., Moiseenko N.P., Voronova E.I.,
Gladkov S.V., Gerasimova A.V., 2020

tel. +7 908 268 17 70

e-mail: lizikvoronova@mail.ru

[Khovaeva Ya.B. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Internal Diseases and Family Medicine; Kiryanova N.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases and Family Medicine; Zinkovskaya T.M. – MD, PhD, Professor, Department of Internal Diseases and Family Medicine; Ivanova N.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of Functional Diagnostics Unit; Sosnin D. Yu. – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Moiseenko N.P. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases and Family Medicine; Voronova E.I. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases and Family Medicine; Gladkov S.V. – Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Doctor for Organization of Medical Care; Gerasimov A.V. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Internal Diseases and Family Medicine].

Описаны современные представления о синдроме такоцубо, касающиеся вопросов патогенеза, дифференциальной диагностики с острым коронарным синдромом и тактики ведения. Приводится собственное клиническое наблюдение пациента с атипичной формой сердечной дисфункции и геометрией миокарда.

Ключевые слова. Синдром такоцубо, эхокардиография, критерии диагностики.

The article describes the current understanding of the takotsubo syndrome concerning the issues of pathogenesis, differential diagnosis with acute coronary syndrome and strategy of management. There is presented our own clinical observation of a patient with an atypical form of cardiac dysfunction and myocardial geometry.

Keywords. Takotsubo syndrome, echocardiography, diagnostic criteria.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром такоцубо (СТ), или стресс-индуцированная кардиомиопатия – представляет собой состояние, возникающее в ответ на стрессовую ситуацию и проявляющееся снижением сердечного выброса, а также специфическими изменениями эхокардиографической картины миокарда левого и / или правого желудочков. Чаще всего при визуализации находят транзиторное баллоноподобное расширение средней части верхушки сердца, сопровождающееся одновременной гиперкинезией базальных сегментов левого желудочка, что имитирует признаки обструкции выносящего тракта левого желудочка. Все это происходит на фоне отсутствия гемодинамически значимого стеноза венечных артерий [1].

Заболевание впервые описано в 1990 г. Н. Sato, который предложил назвать эту патологию кардиомиопатией, или синдром такоцубо. Слово «такоцубо» («такоцубо» – ловушка для осьминогов) отражает особенности формы левого желудочка (ЛЖ), которую он приобретает в конце систолы. Термин «кардиомиопатия», получивший наиболее широкое распространение, предполагает первичное заболевание миокарда генетической или неизвестной природы. У больных с синдромом такоцубо отсутствуют первичные заболевания миокарда и генетические нарушения, объясняющие развитие этой патологии.

Болеют преимущественно женщины постменопаузального периода в возрасте 62–75 лет. СТ изредка встречается у мужчин, молодых женщин и детей. Триггерами обычно выступают стрессовые ситуации: горе (иногда – радостные события), публичные выступления, тяжелая физическая работа, оперативные вмешательства, эндокринные заболевания, использование бета-адреностимуляторов, субарахноидальное кровоизлияние, злоупотребление алкоголем и другие состояния, потенциально сопряженные с высоким риском развития нейrogenного оглушения миокарда [2, 3].

В патогенезе СТ основную роль отводят избытку катехоламинов, спазму коронарных артерий и микрососудистым дисфункциям. На сегодняшний день представляется, что ведущую роль в развитии синдрома такоцубо играет выброс катехоламинов, поскольку на момент развития клиники обычно имеют место признаки гиперкатехоламинемии.

Типичные клинические проявления СТ включают боль за грудиной, одышку, потливость и / или шок. Частота встречаемости болевого синдрома составляет 67 %, подъема сегмента ST – 90 %, патологического зубца Q – 27 %, инверсии зубца T – 97 %, а повышение кардиоспецифических ферментов – 56 % [4]. Резкое падение сократимости миокарда может приводить к симптомам острой сердечной недостаточности, системной гипоперфузии, шоковому состоянию. Из-за

гипокинезии верхушки, сочетающейся с нормальной или повышенной сократимостью базальных сегментов при СТ может возникнуть динамическая обструкция выносящего тракта левого желудочка [5]. В отличие от острого инфаркта миокарда, повышение уровней кардиоспецифических маркеров при кардиомиопатии такоцубо менее выражено [6]. Эхокардиография является стандартом диагностики СТ. Для оценки функции миокарда информативна также магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, при которой у больных СТ, в отличие от острого инфаркта миокарда, характерно отсутствие позднего гадолиниевого усиления [7].

Встречаются атипичные формы сердечной дисфункции по типу гипокинеза средних сегментов ЛЖ [8]; описан случай инвертированной кардиомиопатии такоцубо с базальной дилатацией [9]. У трети пациентов на фоне дисфункции левого также наблюдается дисфункция правого желудочка [7].

A. Prasad, A. Lerman et al. [10] рекомендуют для постановки диагноза СТ использовать следующие критерии: 1) наличие транзиторного гипокинеза или акинеза средних сегментов левого желудочка; нарушение сократимости стенки левого желудочка не должно соответствовать бассейну одной коронарной артерии; 2) отсутствие по данным коронароангиографии обструктивного поражения коронарных артерий и разрыва атеросклеротических бляшек; 3) наличие изменений на ЭКГ (элевация сегмента ST или инверсия зубца T), повышение уровня сердечных биомаркеров; 4) исключение феохромоцитомы и миокардита.

Медикаментозная терапия СТ включает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики и бета-адреноблокаторы

[11]. При тяжелом течении заболевания и нестабильных гемодинамических показателях проводится инотропная поддержка (добутамин и дофамин) у больных без признаков обструкции выносящего тракта левого желудочка. Однако при наличии обструкции препараты с положительным инотропным эффектом способны привести к снижению сердечного выброса. В случае критической гипотонии назначают агонисты альфа-адренергических рецепторов (фенилэфрин), которые оказывают минимальный инотропный эффект и незначительно усиливают обструкцию выносящего тракта [12].

Чаще всего прогноз при СТ обычно благоприятный, реконвалесценция возможна без инвазивных вмешательств. Только при развитии кардиогенного шока и нестабильности гемодинамических показателей могут потребоваться агрессивные и инвазивные методы терапии.

Осложнениями СТ являются отек легких (22 %), кардиогенный шок (15 %) и желудочковые аритмии (9 %) [4]. В целом для СТ характерен благоприятный прогноз. У подавляющего большинства пациентов восстановление функций миокарда происходит в сроки от одной до четырех недель.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим собственное клиническое наблюдение. Больная Х., 57 лет, госпитализирована в первичное сосудистое отделение по профилю кардиологии в феврале 2020 г. с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при минимальной физической нагрузке, гипергидроз, выраженную общую слабость.

В течение 14 лет страдает болезнью Крона, имеющей хроническое рецидивирующее течение. За три недели до поступле-

ния в первичное сосудистое отделение находилась в отделении хирургии, где по данным колоноскопии было выявлено сегментарное язвенное поражение толстой кишки, компрессионный органический стеноз толстой кишки в области селезеночного изгиба. Выполнена лапаротомия с наложением илеоанастомоза, с развитием несостоятельности илеостомы и ее перфорации. Произведена релапаротомия, ревизия брюшной полости, еюностомия. Выписана с положительной динамикой.

При поступлении: состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Телосложение астеническое. Рост 160 см, вес 46 кг, индекс массы тела $17,9 \text{ кг/м}^2$. Кожные покровы бледные, влажные. Цианоз губ. Периферических отеков нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, акцент I тона на верхушке, систолический шум в проекции митрального клапана, ЧСС 80 уд./мин. АД 100/70 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 18 в мин. Живот мягкий, болезненный в области послеоперационных ран. Диурез достаточный.

В связи с имеющимися жалобами, данными объективного осмотра для исключения острого коронарного синдрома пациентке были выполнены стандартные лабораторно-инструментальные методы исследования.

Наблюдалось незначительное повышение тропонина I до 0,043 нг/мл при референсном значении менее 0,02 нг/мл. При последующих измерениях уровень тропонина в пределах нормы; КФК-МВ при двукратном определении – также в пределах нормы. В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз до $14 \cdot 10^9/\text{л}$, незначительный сдвиг лейкоформулы влево. В биохимическом анализе крови: печеночные пробы, липидограмма, уровень креатинина и электролитов – в норме.

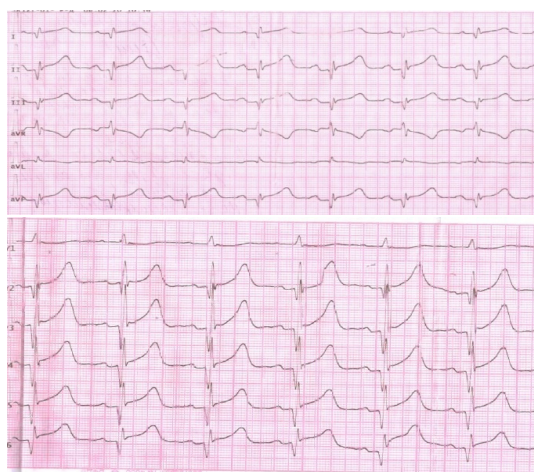
На ЭКГ зарегистрирована умеренная синусовая тахикардия (ЧСС 96 в мин), выявлены патологический зубец Q в отведениях I, II, aVF, V2–V6 с элевацией сегмента ST и положительным зубцом T (рис. 1, а).

В сравнении с ЭКГ, снятой месяцем ранее (рис. 1, б), – отрицательная динамика в виде появления ЭКГ-признаков некроза и повреждения.

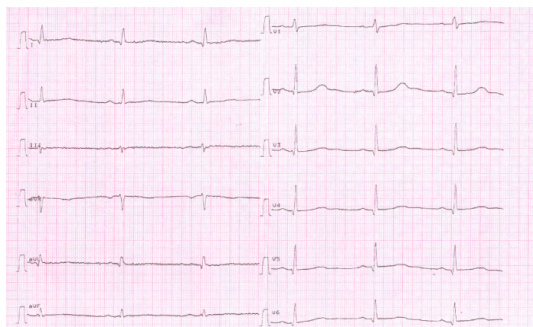
При эхокардиографии (ЭхоКГ) у больной выявлены умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки с акинезом в базальном и гипокинезом в среднем отделах; гипокинез бокового среднего и бокового апикального сегментов левого желудочка. Общая сократимость в норме (ФВ 66 %). Признаки диастолической дисфункции левого желудочка 1 ст. (Е/А – 0,45, Е/Е' – 6,5). Выявлены признаки обструкции выносящего тракта левого желудочка в покое (пиковый градиент 66 мм рт. ст.), SAM-феномен на фоне малых размеров левого желудочка. Убедительных данных за легочную гипертензию не выявлено.

При оценке продольной деформации левого желудочка с использованием технологии отслеживания пятна (speckle-tracking) двухмерного изображения с построением диаграммы по типу «бычьего глаза» определялось существенное преимущественное снижение продольной деформации базальных сегментов и, в меньшей степени, средних сегментов [(-4 %) – (-15 %)] при несколько избыточной деформации апикальных сегментов [(-23 %) – (-26 %)], с формированием значительного градиента. Глобальная продольная деформация была незначительно снижена (-17,2 %) (рис. 2, а).

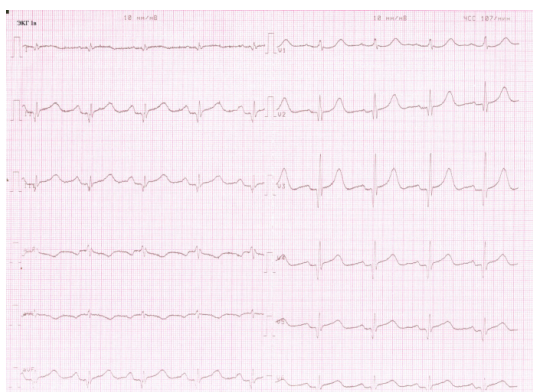
Установлен предварительный диагноз: ИБС. Инфаркт миокарда, Q-позитивный, циркулярный (от 06.02.2020). Killip I. Субортальный стеноз.



а

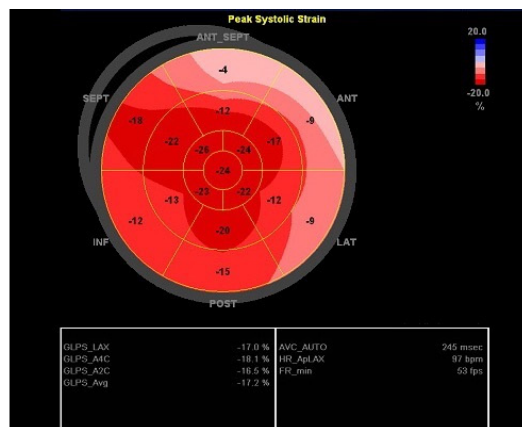


б

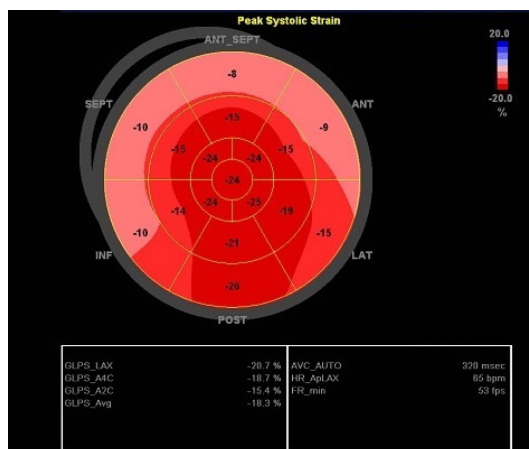


в

Рис. 1. Электрокардиограммы пациента: а – в сосудистом отделении; б – снятая месяцем ранее; в – на 10-е сутки после коронароангиографии



а



б

Рис. 2. Продольная деформация левого желудочка: а – исходно; б – в динамике

Пациентке выполнена коронароангиография, по данным которой кровоток по коронарным артериям сохранен, не выявлено их обструктивного поражения.

В связи с возникновением подозрения на стресс-индуцированную кардиомиопатию проведено определение NT-про-BNP, который составил 12 000 пг/мл (при возрастной норме < 100 пг/мл).

На серии электрокардиограмм, зарегистрированных во время госпитализации, признаки некроза и повреждения сохраня-

лись практически без динамики. Приводим ЭКГ, снятую на 10-е сутки (рис. 1, в).

Через две недели при повторной ЭхоКГ фракция выброса составила 63 %, присутствовали признаки обструкции выносящего тракта левого желудочка (пиковый градиент – 47 мм рт. ст.), исчез гипокинез боковых сегментов. Сохранялись проявления диастолической дисфункции левого желудочка 1-й ст. ($E/A = 0,58$, $E/E' = 8,3$). При оценке продольной деформации левого желудочка сохранялось снижение показателей деформации базальных сегментов (кроме заднего), произошло увеличение показателей деформации задних и боковых сегментов. Глобальная продольная деформация составила –18,3 % (рис. 2, б).

Для уточнения диагноза через две недели от развития инфарктоподобных изменений на ЭКГ проведена МРТ сердца с контрастированием, где выявлена концентрическая гипертрофия левого желудочка, уменьшение его объема. Участков нарушения кинетики левого и правого желудочков не выявлено. На бесконтрастных сериях участков повышения МР-сигнала от стенок желудочков не обнаружено. Участков патологического накопления контрастного вещества в структуре миокарда нет. МР-признаков отека и гиперемии миокарда ЛЖ не обнаружено. Систолическая функция ЛЖ не снижена.

Учитывая клинику, появление инфарктоподобных изменений на ЭКГ, не имеющих динамики, результаты тропонинового теста, определения NT-pro-BNP, данных ЭхоКГ и МРТ сердца, пациентке установлен окончательный диагноз: кардиомиопатия такоцубо. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ, II ФК. Болезнь Крона, колит, с поражением восходящей, сигмовидной и прямой кишок, хроническое рецидивирующее течение, атака средней степени тяжести, стено-

зирующая форма: компрессионный органический стеноз толстой кишки в области селезеночного изгиба. Илеостома (01.01.2020). Еюностома (10.01.2020).

На фоне лечения: эноксапарин – 0,8 мл; ацетилсалициловая кислота – 100 мг; клопидогрел – 75 мг; аторвастатин – 40 мг; бисопролол – 5 мг; периндоприл – 2,5 мг, отмечалось улучшение общего состояния, уменьшение одышки, увеличение толерантности к физическим нагрузкам.

Пациентка была выписана из клиники в удовлетворительном состоянии. К сожалению, последующее наблюдение и обследование в динамике оказалось невозможным из-за ухудшения эпидемиологической обстановки в связи с распространением новой коронавирусной инфекции.

Выводы

Для диагностики синдрома такоцубо мы использовали четыре приведенных выше критерия, а именно:

1) наличие транзиторного нарушения сегментарной кинетики левого желудочка и изменений продольной деформации стенок левого желудочка вне зон типичного кровоснабжения одной коронарной артерии;

2) отсутствие атеросклеротического поражения коронарных сосудов по данным коронароангиографии;

3) инфарктоподобные изменения на ЭКГ (патологический зубец Q в (I, II, aVF, V2–V6) с элевацией сегмента ST и положительным зубцом T), транзиторное незначительное повышение уровня сердечных тропонинов, экстремально высокий уровень NT-pro-BNP;

4) отсутствие данных за текущий миокардит.

Кроме того, развитию заболевания предшествовали повторные оперативные вмешательства как стрессовый триггер. Сопоставляются с диагнозом и возрастно-половые характеристики пациента.

За последние годы частота выявления синдрома такоцубо возросла, хотя он по-прежнему относится к редкой патологии, не всегда известной практикующим врачам. В то же время своевременное выявление и дифференциальная диагностика с острым коронарным синдромом очень важны в плане прогноза и оптимизации терапии у таких пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В. и др. Синдромы в кардиологии. Донецк: Каштан 2010; 278.
2. Liang J.J., Cha Y.M., Oh J.K., Prasad A. Sudden cardiac death: an increasingly recognized presentation of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy). *Heart Lung* 2013; 42: 270–272.
3. Ван С.-Х., Лианг Дж.Дж. Кардиомиопатия Такоцубо: этиология, диагностика и оптимизация лечения. *Кардиология* 2015; 1 (4): 8–15.
4. Tsuchibashi K., Ueshima K., Uchida T. et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 11–18.
5. Villareal R.P., Achari A., Wilansky S., Wilson J.M. Anteroapical stunning and left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816.
6. Sharkey S.W., Lesser J.R., Menon M. et al. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (Takotsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1723–1728.
7. Eitel I., von Knobelsdorff-Brenkenhoff F., Bernhardt P. et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011; 306: 277–286.
8. Kurowski V., Kaiser A., von Hof K. et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007; 132: 809–816.
9. Liang J.J., Kurklinsky A.K., Peterson T.J. et al. Postprocedural inverted Takotsubo cardiomyopathy. *Heart Lung Circ.* 2013; 22: 1060–1061.
10. Prasad A., Lerman A., Ribal C.S. Apical ballooning syndrome (Takotsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008; 155: 408–417.
11. Buja P., Zuin G., Di Pede F. et al. Long-term outcome and sex distribution across ages of left ventricular apical ballooning syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9: 905–909.
12. Redmond M., Knapp C., Salim M. et al. Use of vasopressors in Takotsubo cardiomyopathy: a cautionary tale. *Br J Anaesth* 2013; 110: 487–488.

REFERENCES

1. Vatulina N.T., Kalinkina N.V., Ketina E.V. et al. Syndromes in cardiology. Donetsk: Kashtan 2010; 278 (in Russian).
2. Liang J.J., Cha Y.M., Oh J.K., Prasad A. Sudden cardiac death: an increasingly recognized presentation of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy). *Heart Lung* 2013; 42: 270–272.

3. Van S.-H., Liang Dzh.Dzh. Takotsubo cardiomyopathy: etiology, diagnosis and treatment optimization. *Kardiologiya* 2015; 1 (4): 8–15 (in Russian).
4. Tsuchibashi K., Ueshima K., Uchida T., et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 11–18.
5. Villareal R.P., Achari A., Wilansky S., Wilson J.M. Anteroapical stunning and left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816.
6. Sharkey S.W., Lesser J.R., Menon M. et al. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (Takotsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1723–1728.
7. Eitel I., von Knobelsdorff-Brenkenhoff F., Bernhardt P. et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (Takotsubo) cardiomyopathy *JAMA* 2011; 306: 277–286.
8. Kurowski V., Kaiser A., von Hof K. et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007; 132: 809–816.
9. Liang J.J., Kurklinsky A.K., Peterson T.J. et al. Postprocedural inverted Takotsubo cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 2013; 22: 1060–1061.
10. Prasad A., Lerman A., Ribal C.S. Apical ballooning syndrome (Takotsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008; 155: 408–417.
11. Buja P., Zuin G., Di Pede F. et al. Long-term outcome and sex distribution across ages of left ventricular apical ballooning syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9: 905–909.
12. Redmond M., Knapp C., Salim M. et al. Use of vasopressors in Takotsubo cardiomyopathy: a cautionary tale. *Br J Anaesth* 2013; 110: 487–488.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 01.10.2020

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 612.014.423

DOI: 10.17816/pmj376131-142

ПРОДЛЕНИЕ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ИЗОЛИРОВАННЫХ КОЖНЫХ ЭКСПЛАНТАТОВ ПУТЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИХ СОБСТВЕННЫМИ ПРЕОБРАЗОВАННЫМИ ФИЗИЧЕСКИМИ ПОЛЯМИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.Е. Никитюк^{1*}, К.А. Афоничев¹, М.С. Никитин¹, В.А. Кубасов², В.В. Петраш³

¹Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, г. Санкт-Петербург,

²Научно-технический центр «Синтез» Научно-исследовательского института электрофизической аппаратуры имени Д.В. Ефремова, г. Санкт-Петербург,

³Медицинский университет «РЕАВИЗ», г. Санкт-Петербург, Россия

PROLONGATION OF VIABILITY OF ISOLATED SKIN EXPLANTS BY EXPOSING THEM TO THEIR OWN TRANSFORMED PHYSICAL FIELDS: EXPERIMENTAL STUDY

I.E. Nikityuk^{1*}, K.A. Afonichev¹, M.S. Nikitin¹, V.A. Kubasov², V.V. Petrash³

¹H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg,

© Никитюк И.Е., Афоничев К.А., Никитин М.С., Кубасов В.А., Петраш В.В., 2020

тел. +7 812 465 28 57

e-mail: femtotech@mail.ru

[Никитюк И.Е. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологических и биомеханических исследований; Афоничев К.А. – доктор медицинских наук, руководитель отделения последствий травм и ревматоидного артрита; Никитин М.С. – травматолог-ортопед отделения последствий травм и ревматоидного артрита; Кубасов В.А. – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории КЛ-3 БИ-3; Петраш В.В. – доктор биологических наук, профессор кафедры медико-биологических дисциплин].

© Nikityuk I.E., Afonichev K.A., Nikitin M.S., Kubasov V.A., Petrash V.V., 2020

tel. +7 812 465 28 57

e-mail: femtotech@mail.ru

[Nikityuk I.E. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Physiological and Biomechanical Researches; Afonichev K.A. – MD, PhD, Head of Unit of Trauma and Rheumatoid Arthritis Consequences; Nikitin M.S. – traumatologist-orthopedist, Unit of Trauma and Rheumatoid Arthritis Consequences; Kubasov V.A. – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Senior Researcher, Scientific Research Laboratory KL-3 BI-3; Petrash V.V. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Medico-Biological Disciplines].

²*D.V. Efremov Scientific Research Institute of Electrophysical Apparatus (NIEFA), Saint Petersburg,*

³*Private Institution "Educational Organization of Higher Education"*

Medical University "REAVIZ", Saint Petersburg, Russian Federation

Цель. Изучение влияния материалов с оптико-электрическими свойствами на выживаемость полно-
слойных кожных эксплантатов при их изоляции от организма и полном прекращении трофики.

Материалы и методы. У кроликов обоих полов в возрасте 5–6 месяцев из области спины иссекали пол-
нослойные кожные лоскуты, которые рассекали на фрагменты – эксплантаты размерами 1,0×1,0 см. Все
образцы термостатировали двое суток при 37 °C вблизи с преобразователями, представленными листами
алюминиевой фольги и монокристаллами кремния. В I серии опытов эксплантаты непосредственно кон-
тактировали с преобразователями, во II и III сериях между эксплантатами и преобразователями были уста-
новлены экраны из светонепроницаемой черной бумаги и тонкого стекла соответственно. В каждой серии
с каждым преобразователем эксперименты повторяли по пять раз. После термостатирования гистологиче-
ским методом оценивали показатель жизнеспособности эксплантатов в баллах.

Результаты. В I и II сериях опытов, выявлена наиболее высокая выживаемость эксплантатов
с показателем жизнеспособности от 3,6 до 3,8 балла, в зависимости от вида преобразователя (при
норме 4,0 балла). В III серии при экранировании кристаллов кремния тонким стеклом показатель
выживаемости эксплантатов снизился незначимо – до 3,3 балла. Однако экранирование алюминиевой
фольги тонким стеклом привело к резкому снижению жизнеспособности эксплантатов до 0,2 балла.

Выводы. Длительное сохранение жизнеспособности кожными эксплантатами может объясняться
только воздействием на них их же собственными физическими полями, продуцируемыми биострук-
турами эксплантатов и преобразованными при взаимодействии с находящимися вблизи материалами
с оптико-электрическими свойствами.

Ключевые слова. Глубокие ожоговые раны, полнослойные кожные эксплантаты, эпидермис, сверх-
слабое фотонное излучение, преобразователи – материалы с оптико-электрическими свойствами.

Objective. To study the effect of materials with optical-electrical properties on the survival of full-layer skin
explants when they are isolated from the body with completely stopped trophic activity.

Material and methods. In rabbits of both sexes at the age of 5-6 months, full-layer skin flaps were excised
from the back area, which were dissected into fragments-explants measuring 1.0×1.0 cm. All samples were
thermostated for 2 days at 37 °C near transducers represented by aluminum foil sheets and silicon single
crystals. In the first series of experiments, the explants were directly in contact with the transducers; in the
second and third series, screens made of light-proof black paper and thin glass were installed between the
explants and the transducers, respectively. In each series, the experiments were repeated 5 times with each
transducer. After thermostating, the explant viability index was evaluated by histological method in points.

Results. In the first and second series of experiments, the highest survival rate of explants with a viability index
from 3.6 to 3.8 points (with a norm of 4.0 points) was revealed depending on the type of transducer. In series III,
when screening silicon crystals with thin glass, the explant survival rate decreased slightly to 3.3 points. However,
the screening of aluminum foil with glass led to a sharp decrease in the viability of explants to 0.2 points.

Conclusions. A long-term viability of skin explants can be explained only by the effect of their own physical
fields on them produced by the biostructures of explants and transformed by interaction with nearby
materials possessing optical and electrical properties.

Keywords. Deep burns, full-layer skin explants, epidermis, ultra-weak photon emission, transducers – mate-
rials with optical and electrical properties.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема разработки новых методов, оптимизирующих регенеративные процессы в коже, продолжает оставаться актуальной в связи с потребностью в операциях восстановления дефектов кожных покровов различного происхождения, особенно возникших в результате тяжелой ожоговой травмы. В настоящее время не потерял актуальности хорошо зарекомендовавший себя метод свободной пересадки полнослойных кожных трансплантатов для закрытия обширных раневых дефектов кожи [1]. Однако при таком методе кожной пластики существует риск некроза трансплантатов в период врастания в них новых сосудов. Поэтому продолжают поиски методов оптимизации выживаемости трансплантатов непосредственно после пересадки. С этой целью проводятся исследования факторов физической природы (электромагнитных, фотонных, акустических и др.), оптимизирующих восстановительную терапию ран. В экспериментах на животных показан положительный эффект низкоинтенсивного лазерного излучения при приживлении свободных кожных трансплантатов [2]. Однако при клиническом применении лазера отсутствует предсказуемость терапевтического успеха в восстановлении кожных ран [3]. В то же время появились экспериментальные работы на животных, свидетельствующие о возможности использования собственных отраженных излучений кожных покровов для улучшения их выживаемости в условиях нарушенной трофики [4]. Хорошо известно, что поверхность кожи человека испускает электромагнитные волны чрезвычайно низкой интенсивности в оптическом диапазоне спектра 300–800 нм – сверхслабое фотонное излучение (СФИ)

[5, 6]. В научной литературе представлены убедительные данные о биорегуляторной роли эндогенных физических полей, генерируемых живыми клетками [7, 8], которые могут приводить к направленному изменению свойств и жизнедеятельности других клеток [9, 10]. Ряд экспериментальных [11] и клинических [12] исследований свидетельствуют о возможности использования оптических отражателей из различных материалов для стимуляции клеточной активности и улучшения регенераторной способности кожных тканей. Однако феномен воздействия на клеточную активность их аутоизлучений (отраженных или преобразованных) остается малоисследованным. Поэтому вопросы, связанные со стимулирующим влиянием собственных эндогенных полей дермальных тканей на их регенерацию, нуждаются в дальнейшем изучении.

Цель исследования – изучение влияния материалов с оптико-электрическими свойствами – полнослойных кожных эксплантатов при их изоляции от организма и полном прекращении трофики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено в экспериментальной лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» МЗ РФ на пяти кроликах породы шиншилла обоих полов в возрасте 5–6 месяцев с массой тела 2,2–2,5 кг. Проведение эксперимента было одобрено решением локального этического комитета центра и соответствовало международным и национальным нормативным актам обращения с лабораторными животными. Все манипуляции с животными осуществляли в условиях общей

анестезии, для которой использовали смесь гидрохлорида тилетамина и гидрохлорида золазепама (золеттил 100, Vibrac, Франция). Дозировку для каждого животного подбирали индивидуально из расчета 15 мг/кг массы животного. Анестезию проводили путем внутримышечной инъекции.

У каждого животного в области спины выстригали шерсть, при этом остаточная длина волос составляла не более 1 мм. В асептических условиях производили иссечение полнослойного участка кожи в форме квадрата со сторонами 3,0×3,0 см, который разрезали на 9 фрагментов размерами 1,0×1,0 см. Полученные кожные эксплантаты для изоляции от внешней среды заворачивали в три слоя тонкой стерильной полиэтиленовой пленки толщиной 30 мкм. Затем их укладывали по одному в стеклянные чашки Петри с тонким слоем воды на текстолитовые подложки наружной поверхностью вверх.

Эксплантаты опытной группы были распределены по трем сериям (рис. 1, а, б).

I серия: на наружную поверхность кожного эксплантата укладывали преобразователь, представленный материалом с опто-электрическими свойствами: а) лист пищевой алюминиевой фольги размером 3,0×3,0 см и толщиной 20 мкм; б) монокристалл кремния размером 1,0×1,0 см и толщиной 0,5 мм.

II серия: помещали экран из плотной светонепроницаемой черной бумаги размером 5,0×5,0 см: а) между алюминиевой фольгой и эксплантатом; б) между монокристаллом кремния и эксплантатом.

III серия: помещали экран, изготовленный из тонкого покровного стекла для гистологических препаратов, размером 5,0×5,0 см и толщиной 150 мкм: а) между алюминиевой фольгой и эксплантатом; б) между монокристаллом кремния и эксплантатом.

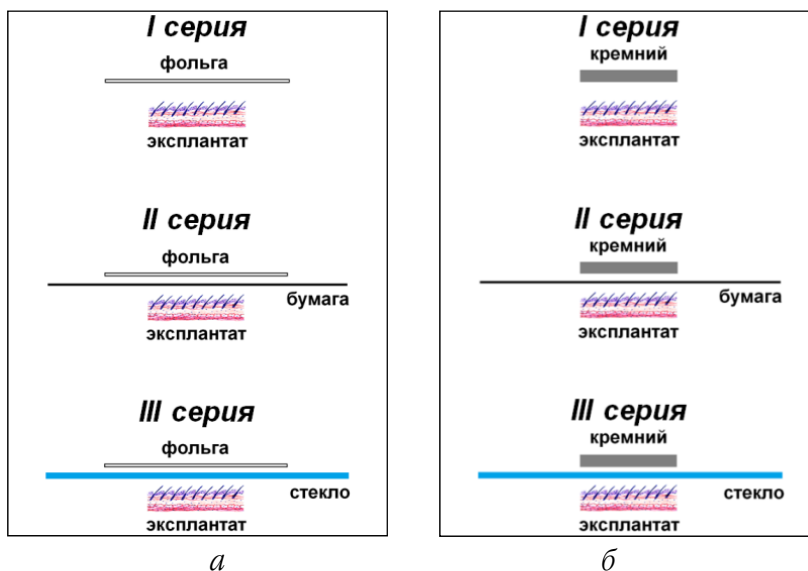


Рис. 1. Схема взаимного расположения кожных эксплантатов при их термостатировании вблизи с преобразователями из: а – алюминиевой фольги; б – монокристалла кремния. Экраны изготовлены из светонепроницаемой черной бумаги и тонкого стекла

Эксплантаты контрольной группы помещали в аналогичные условия в чашки Петри: без покрытия, с покрытием из черной бумаги и с покрытием из тонкого стекла.

Чашки Петри с эксплантатами как опытной, так и контрольной групп накрывали крышками для сохранения высокой влажности воздушной среды и выдерживали в термостате при температуре 37 °С в течение двух суток. Эксперименты повторяли пять раз.

После термостатирования кожные эксплантаты фиксировали в 10 % растворе Кайзерлинга, проводили через батарею спиртов восходящей крепости и заливали в парафин. Полученные в дальнейшем срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Гистологическое исследование кожных эксплантатов позволило оценить их выживаемость в баллах после термостатирования. При этом оценивали состояние следующих четырех структур кожи животного: слоя эпидермиса, волосяных фолликулов, слоя собственно дермы и мышечного слоя. В случае полной сохранности каждой из структур – ей давали оценку, соответствующую одному баллу, при частичном некрозе клеток снижали оценку до 0,5 балла, при полном некрозе клеток сохранность структуры оценивали как ноль баллов. Таким образом, максимальную сохранность жизнеспособности кожного эксплантата оценивали в 4 балла, при тотальном некрозе эксплантата его жизнеспособность составляла ноль баллов.

Достоверность различий полученных результатов оценивали с использованием критерия Стьюдента, пороговый уровень статистической значимости принимали при значении критерия $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В норме в образцах кожи кролика, взятых из области спины, отчетливо различается эпителиальный слой, представленный

3–4 слоями крупных клеток с хорошо прокрашивающимися ядрами. Видна отчетливая структура волосяных фолликулов с округлыми и овальными клетками. Собственно дерма богата коллагеновыми волокнами и соединительнотканнми клетками. Мышечный слой представлен совокупностью поперечно-полосатых мышечных волокон с рыхлой соединительной тканью (рис. 2, а).

В контрольной группе кожных эксплантатов, независимо от их контакта с черной бумагой и стеклом, по истечении двух суток термостатирования определялись тяжелые явления дегенерации всех слоев: эпителиальный слой эпидермиса и собственно дерма и прилежащий мышечный слой были полностью некротизированы, сохранялись только контуры волосяных фолликулов. Окрашивающиеся ядерные элементы отсутствовали во всех слоях (рис. 2, б).

В первой серии опытной группы после термостатирования кожных эксплантатов показатели их жизнеспособности были высокие и не имели значимых отличий от таковых в опытах с непосредственным контактом с преобразователями из алюминиевой фольги и кремния (таблица). При этом выявлялась хорошая сохранность структуры дермальных слоев эксплантатов. Эпителиальный слой сохранял свое строение, клетки волосяных фолликулов морфологически представлялись неизменными, в собственно дерме имелось значительное количество соединительнотканнми клеток, ядра которых были хорошо окрашены. Структура мышечного слоя в основном была сохранена: большинство мышечных волокон имели отчетливую поперечную исчерченность, содержали хорошо прокрашиваемые ядра. Однако у части образцов на отдельных участках были выявлены начальные признаки дистрофических изменений. Это проявлялось в уменьшении количества окрашивающихся ядерных элементов.

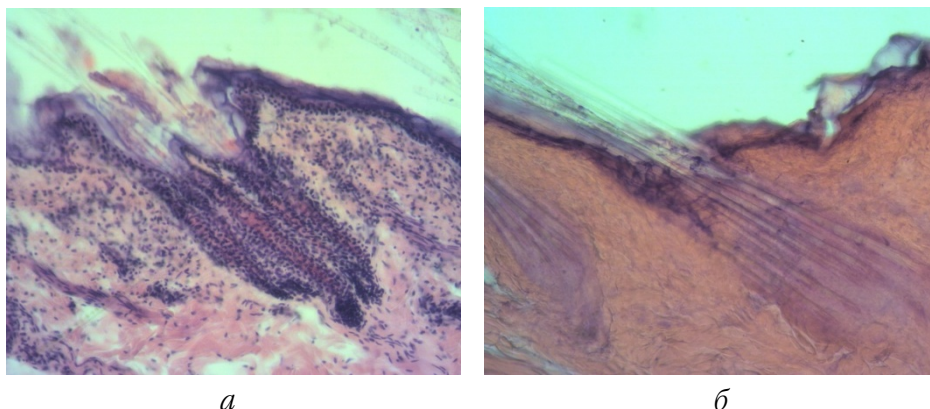


Рис. 2. Эксперимент: а – структура кожи кролика в норме. Ядра клеток эпителиального слоя, слоя собственно дермы и волосяных фолликулов хорошо прокрашены; б – структура кожных эксплантатов контрольной группы через два дня после термостатирования. Тотальный некроз волосяных фолликулов, эпителиального и собственно дермального слоев. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$

Показатели жизнеспособности (баллы) изолированных полнослойных кожных эксплантатов через двое суток термостатирования при различных условиях контакта с преобразователями

Условия контакта эксплантата с преобразователем	Опытная группа		Контрольная группа
	Преобразователь – алюминиевая фольга	Преобразователь – моно- кристалл кремния	
I серия – непосредственный контакт	$3,7 \pm 0,12$	$3,8 \pm 0,12$	$0,0 \pm 0,00$
II серия – через экран из черной бумаги	$3,6 \pm 0,10$	$3,7 \pm 0,20$	
III серия – через экран из стекла	$\{0,2 \pm 0,12\}^*$	$3,3 \pm 0,30$	

Примечание: * – достоверно различающиеся показатели ($p < 0,05$) между группами в опытах с экранированием и без экранирования; { } – достоверно различающиеся показатели ($p < 0,05$) между группами в опытах с разными преобразователями.

После термостатирования кожных эксплантатов во второй серии с использованием экранов из светонепроницаемой черной бумаги показатели жизнеспособности дермальных тканей оставались высокими и не отличались значимо от результатов опытов первой серии (рис. 3, а).

В третьей серии опытов наметилась тенденция к снижению витальности в группе эксплантатов при их экранировании от кри-

сталлов кремния тонким стеклом. Хотя снижение показателя жизнеспособности эксплантатов оказалось незначимым, лишь в части образцов некротические процессы в их мышечном слое стали несколько более выраженными. Местами поперечная мышечная ткань эксплантатов была некротизирована: определялись только контуры волокон без исчерченности и ядер. Между мышечными волокнами имелись разложившиеся

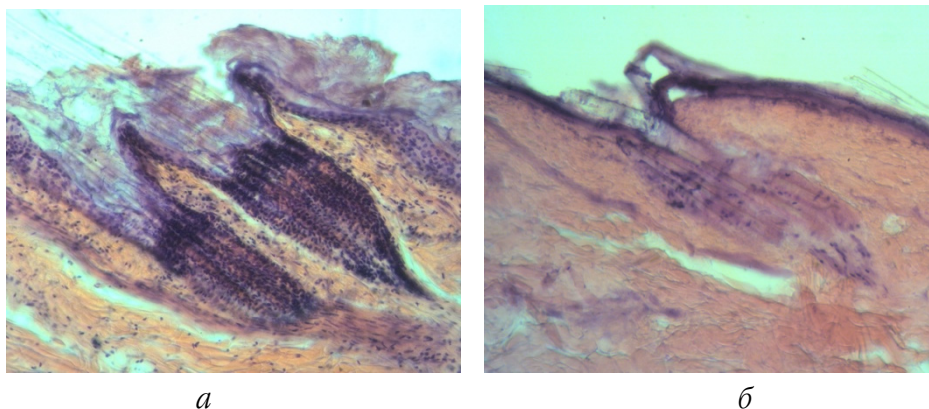


Рис. 3. Структура кожных эксплантатов: а – во II серии в группе с их экранированием черной бумагой от алюминиевой фольги. Хорошая сохранность ядер клеток эпителиального слоя, слоя собственно дермы и волосяных фолликулов; б – в III серии в группе с их экранированием тонким стеклом от алюминиевой фольги. Некротизирование волосяных фолликулов, эпителиального и собственно дермального слоев. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$

соединительнотканые клетки, в некоторых местах были видны остатки их ядер. Однако в группе эксплантатов, экранированных от алюминиевой фольги тонким стеклом, наблюдалось резкое снижение их витальности, что фактически означало гибель дермальных тканей. Во всех без исключения образцах выявлялись обширные некротические процессы с захватом всех слоев дермы. Определялись только единичные прокрашиваемые пикнотичные ядра на фоне некротизированных волосяных фолликулов (рис. 3, б).

В настоящее время хорошо известно, что клетки эпидермиса и дермы кожи человека продуцируют сверхслабое фотонное излучение [13], которое регистрируется также у тканевых кожных эксплантатов [14]. Высказываются гипотезы, предполагающие, что сверхслабый фотонный поток и когерентные сверхвысокочастотные (СВЧ) излучения, продуцируемые биотканями, могут дистанционно передавать информацию от одних клеток к другим [7, 15]. Однако такие умозаключения носят исключительно теоретический характер,

поскольку на данный момент не существует доказанной биологической модели для объяснения этого феномена. В настоящей работе в опытах первой серии кожные эксплантаты, находящиеся вблизи алюминиевой фольги или монокристаллов кремния, при термостатировании хорошо сохраняли структуру дермальных тканей, несмотря на полное нарушение трофики. В связи с этим можно было бы предположить, что благоприятное воздействие на выживаемость эксплантатов могло оказать излучаемое ими же сверхслабое фотонное излучение, отраженное (возможно, с преобразованием спектра) от зеркальной металлической поверхности листа фольги или преобразованное кристаллическим кремнием. Однако в опытах второй серии при экранировании преобразователей от эксплантатов светонепроницаемой черной бумагой выявлена хорошая сохранность структуры кожных образцов. Указанный факт исключает, в первую очередь, гипотезу о ведущей роли собственного фотонного излучения эксплантатов в продлении их жизнеспособности, поскольку оптиче-

ское отражение от зеркальной поверхности фольги полностью экранировано. В третьей серии опытов при установке экранов из тонкого стекла между алюминиевой фольгой и эксплантатами в дермальных тканях последних при термостатировании развились выраженные некротические процессы. Логично было бы предположить, что стекло поглощает продуцируемые кожными эксплантатами физические поля. Действительно, работы других авторов подтверждают, что экраны из обычного стекла могут задерживать сверхслабые излучения клеток [16]. Однако в настоящем исследовании экранирование кристаллов кремния стеклом значимо не сказалось на жизнеспособности эксплантатов, что свидетельствует о хорошей проницаемости тонкого стекла для физических полей, продуцируемых взаимодействием эксплантатов с этими кристаллами.

Таким образом, в результате проведенных исследований достоверно установлен феномен благотворного влияния на выживаемость кожных эксплантатов их контакта с материалами, обладающими оптико-электрическими свойствами. Механизмы этого феномена нельзя объяснить процессами простого отражения или некоего преобразования собственных излучений эксплантатов. Видимо, в данном случае присутствуют более сложные, пока неизученные, оптико-электрические взаимодействия эксплантатов и преобразователей [17]. Предполагается, что у живых клеток наряду с оптическим путем передачи собственных сигналов существует акустический канал межклеточной коммуникации [18]. Также показана роль собственных акустоэлектрических колебаний клеток в поддержании и восстановлении их гомеостаза [19]. Имеется предположение, что эндогенные клеточные поля воздействуют на другие клетки не непосредственно,

а на основе резонансных явлений [20]. Таким образом, установленный феномен активации дермальных клеток собственными физическими полями или излучениями пока остается не выясненным. В последние годы достоверно обнаружены эффекты воздействия структурных форм, таких как кристаллы, на процессы, протекающие в клетках организма человека – crystal-cell interactions [21, 22]. Кристаллические структуры оказывают стимулирующее влияние на регенерацию кожных покровов у животных [23]. Многие биоткани фактически моделируют свою структуру в соответствии с параметрами кристаллических решеток [24]. В коже человека наблюдаются резонансные процессы [25], дермальные ткани, благодаря входящему в их состав эпидермису, обладают свойствами фотонных кристаллов [26]. Сам эпидермис является источником электрических полей [27] с напряженностью 1 000 000 В/см [28]. В свою очередь кристаллический кремний, являясь полупроводником, способен, с учетом физики внутреннего кристаллического поля, преобразовывать внешние электромагнитные сигналы. Дистанционное взаимодействие эксплантатов с кристаллической структурой, приводящее к активизации метаболических процессов в дермальных тканях, возможно, найдет свое объяснение при рассмотрении его как следствия возникновения резонансов клеточных осцилляций с флуктуациями кристаллического поля кремния. Представленный в данной статье феномен повышенной жизнеспособности биотканей при их бесконтактном взаимодействии с некоторыми металлами и кристаллическими структурами известен не так давно, и в связи с его значимостью для трансплантологии и комбустииологии крайне нуждается в фундаментальных теоретических обоснованиях биофизических механизмов наблюдаемых явлений.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные эксперименты констатируют возможность длительной сохранности структуры дермальных тканей изолированных кожных эксплантатов с полным нарушением трофики при их термостатировании в условиях контакта с материалами, обладающими опико-электрическими свойствами.

2. Повышение жизнеспособности эксплантатов может объясняться воздействием на них продуцируемыми ими же собственными физическими полями, преобразуемыми при взаимодействии с кристаллами кремния или алюминиевой фольгой. Механизмы этого взаимодействия пока неясны, существуют только предположительные гипотезы.

3. Дальнейшее изучение выявленных закономерностей может быть перспективным в аспекте инновационных разработок раневых покрытий на основе монокристаллов кремния или других подобных по свойствам нетоксичных, химически инертных материалов.

4. Освещенное в данной работе направление перспективно для применения в клинике с целью улучшения приживаемости пересаживаемых полнослойных кожных трансплантатов, что актуально при лечении глубоких ожоговых ран и других обширных поражений кожных покровов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Богданов С.Б., Бабичев Р.Г., Марченко Д.Н., Поляков А.В., Иващенко Ю.В. Пластика полнослойными кожными аутоотрансплантатами ран различной этиологии. Инновационная медицина Кубани 2016; 1: 30–37.

2. da Silva E.B., Maniscalco C.L., Éesper G.V., Guerra R.R., Kerppers I.I. Macro and microscopic analysis of island skin grafts after

low-level laser therapy. Rev Col Bras Cir 2013; 40 (1): 44–48.

3. de Lima F.J., Barbosa F.T., de Sousa-Rodrigues C.F. Use alone or in combination of red and infrared laser in skin wounds. J Lasers Med Sci 2014; 5 (2): 51–57.

4. Петраш В.В., Нукитюк И.Е. Использование эффектов фотонно-волновых взаимодействий биосистем с веществом в продлении жизнеспособности изолированных кожных лоскутов. Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова 2007; 8 (1): 118–121.

5. Calcerrada M., Garcia-Ruiz C. Human ultra-weak photon emission: key analytical aspects, results and future trends – a review. Crit Rev Anal Chem 2019; 49 (4): 368–381.

6. Ortega-Ojeda F., Calcerrada M., Ferrero A., Campos J., Garcia-Ruiz C. Measuring the human ultra-weak photon emission distribution using an electron-multiplying, charge-coupled device as a sensor. Sensors (Basel) 2018; 18 (4): 1152.

7. Будаговский А.В., Будаговская О.Н., Будаговский И.А. Межклеточная коммуникация посредством когерентного излучения. Фотоника 2016; 3 (57): 148–163.

8. Dlask M., Kukal J., Poplová M., Souka P., Cifra M. Short-time fractal analysis of biological autoluminescence. PLoS One 2019; 14 (7): e0214427.

9. Levin M., Martyniuk C.J. The bioelectric code: an ancient computational medium for dynamic control of growth and form. Biosystems 2018; 164: 76–93.

10. Leronni A., Bardella L., Dorfmann L., Pietak A., Levin M. On the coupling of mechanics with bioelectricity and its role in morphogenesis. J R Soc Interface 2020; 17 (167): 20200177.

11. Нукитюк И.Е., Петраш В.В., Афоничев К.А., Ильина Л.В. Использование ме-

таллических отражателей собственных полей изолированных полнослойных кожных трансплантатов для сохранения их жизнеспособности. Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова 2007; 8 (3): 113–118.

12. *Арьев Т.Я.* Термические поражения. Л: Медицина, Ленинградское отделение 1966; 704.

13. *Tsuchida K., Iwasa T., Kobayashi M.* Imaging of ultra-weak photon emission for evaluating the oxidative stress of human skin. J Photochem Photobiol B 2019; 198: 111562.

14. *Ou-Yang H.* The application of ultra-weak photon emission in dermatology. J Photochem Photobiol B 2014; 139: 63–70.

15. *Laager F.* Light based cellular interactions: hypotheses and perspectives. Front Phys 2015; 3: 55.

16. *Fels D.* Cellular communication through light. PLoS One 2009; 4 (4): e5086.

17. *Петраш В.В., Никитюк И.Е., Кубасов В.А.* Неизученные эффекты воздействия полупроводниковых и слоистых периодических структур на биологические ткани. Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами: материалы Всероссийской научной школы-семинара. Саратов 2015; 96–98.

18. *Scholkmann F., Fels D., Cifra M.* Non-chemical and non-contact cell-to-cell communication: a short review. Am J Transl Res 2013; 5 (6): 586–593.

19. *Харланов А.В.* Акустоэлектрические колебания клетки: автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. Волгоград 2006; 16.

20. *Fels D.* The double-aspect of life. Biology (Basel) 2018; 7 (2): 28.

21. *Никитюк И.Е., Афоничев К.А., Петраш В.В., Ильина Л.В.* Индуцирование регенерации эластического хряща кристаллическими

аппликаторами из полупроводниковых материалов как потенциальный метод лечения глубоких ожогов ушной раковины (экспериментальное исследование). Травматология и ортопедия России 2008; 1 (47): 45–48.

22. *Thongboonkerd V.* Proteomics of crystal-cell interactions: a model for kidney stone research. Cells 2019; 8 (9): 1076.

23. *Никитюк И.Е., Кубасов В.А., Петраш В.В., Афоничев К.А.* Экспериментальное применение раневых покрытий со свойствами фотонных кристаллов для восстановления глубоких дефектов кожных покровов. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста 2016; 4 (3): 63–70.

24. *Loll P.J.* Membrane proteins, detergents and crystals: what is the state of the art? Acta Crystallogr F Struct Biol Commun 2014; 70 (12): 1576–1583.

25. *Петраш В.В., Ильина Л.В., Червинская А.В., Назарова Л. В., Миленевская Л. Н., Никитюк И.Е.* Вегетативный резонансный тест – диагностическая информативность. Профилактическая и клиническая медицина 2011; 4 (41): 56–59.

26. *Кубасов В.А., Никитюк И.Е., Петраш В.В., Ворошилов (Штрунт) Б.М.* Эпидермис – слоисто-периодическая биоструктура со свойствами фотонных кристаллов. М.: Эдитус 2019; 236.

27. *Кулин Е.Т.* Биоэлектретный эффект. Минск: Наука и техника 1980; 216.

28. *Menefee E.* Charge separation associated with dipole disordering in proteins. Ann NY Acad Sci 1974; 238: 53–67.

REFERENCES

1. *Bogdanov S.B., Babichev R.G., Marchenko D.N., Polyakov A.V., Ivashchenko Yu.V.* Plastic full thickness skin grafts wounds of vari-

ous etiologies. *Innovatsionnaya meditsina Kubani* 2016; 1: 30–37 (in Russian).

2. da Silva E.B., Maniscalco C.L., Éesper G.V., Guerra R.R., Kerppers I.I. Macro and microscopic analysis of island skin grafts after low-level laser therapy. *Rev Col Bras Cir* 2013; 40 (1): 44–48.

3. de Lima F.J., Barbosa F.T., de Sousa-Rodrigues C.F. Use alone or in combination of red and infrared laser in skin wounds. *J Lasers Med Sci* 2014; 5 (2): 51–57.

4. Petrash V.V., Nikityuk I.E. Use of effects of photon-wave interactions of biosystems with substance in prolongation of viability of isolated skin grafts. *Vestnik SPbGMA im. I.I. Mechnikova* 2007; 8 (1): 118–121 (in Russian).

5. Calcerrada M., Garcia-Ruiz C. Human ultra-weak photon emission: key analytical aspects, results and future trends – a review. *Crit Rev Anal Chem* 2019; 49 (4): 368–381.

6. Ortega-Ojeda F., Calcerrada M., Ferrero A., Campos J., Garcia-Ruiz C. Measuring the human ultra-weak photon emission distribution using an electron-multiplying, charge-coupled device as a sensor. *Sensors (Basel)* 2018; 18 (4): 1152.

7. Budagovsky A.V., Budagovskaya O.N., Budagovsky I.A. Intercellular communication using coherent radiation. *Photonics* 2016; 3 (57): 148–163 (in Russian).

8. Dlask M., Kukal J., Poplová M., Sovka P., Cifra M. Short-time fractal analysis of biological autoluminescence. *PLoS One* 2019; 14 (7): e0214427.

9. Levin M., Martyniuk C.J. The bioelectric code: an ancient computational medium for dynamic control of growth and form. *Biosystems* 2018; 164: 76–93.

10. Leronni A., Bardella L., Dorfmann L., Pietak A., Levin M. On the coupling of mechanics with bioelectricity and its role in morphogenesis. *J R Soc Interface* 2020; 17 (167): 20200177.

11. Nikityuk I.E., Petrash V.V., Afonichev K.A., Ilyina L.V. Use of metallic reflectors of the internal fields isolated full-layer dermal grafts for the preservation of their viability. *Vestnik SPbGMA im. I.I. Mechnikova* 2007; 8 (3): 113–118 (in Russian).

12. Ar'ev T.Ya. Termicheskie porazheniya. L.: Meditsina, Leningradskoe otделение 1966; 704 (in Russian).

13. Tsuchida K., Iwasa T., Kobayashi M. Imaging of ultra-weak photon emission for evaluating the oxidative stress of human skin. *J Photochem Photobiol B* 2019; 198: 111562.

14. Ou-Yang H. The application of ultra-weak photon emission in dermatology. *J Photochem Photobiol B* 2014; 139: 63–70.

15. Laager F. Light based cellular interactions: hypotheses and perspectives. *Front Phys* 2015; 3: 55.

16. Fels D. Cellular communication through light. *PLoS One* 2009; 4 (4): e5086.

17. Petrash V.V., Nikityuk I.E., Kubasov V.A. Unexplored effects of semiconductor and layered periodic structures on biological tissues. Vzaimodeystvie sverkhvysokochastotnogo, teragertsovogo i opticheskogo izlucheniya s poluprovodnikovymi mikro- i nanostrukturami, metamaterialami i bioob'ektam: materialy Vserossiyskoy nauchnoy shkoly-seminara. Saratov 2015; 96–98 (in Russian).

18. Scholkmann F., Fels D., Cifra M. Non-chemical and non-contact cell-to-cell communication: a short review. *Am J Transl Res* 2013; 5 (6): 586–593.

19. Kharlanov A.V. Acoustoelectric oscillations cells: avtoref. dis. ... kand. fiz-mat. nauk. Volgograd; 2006: 16 (in Russian).

20. Fels D. The double-aspect of life. *Biology (Basel)* 2018; 7 (2): 28.

21. Nikityuk I.E., Afonichev K.A., Petrash V.V., Ilyina L.V. Induction of the regeneration of elas-

tic cartilage by the action of semiconductor materials as a possible method for treatment of deep burns of external ear (experimental study). *Traumatologiya i ortopediya Rossii* 2008; 1 (47): 45–48 (in Russian).

22. *Thongboonkerd V.* Proteomics of crystal-cell interactions: a model for kidney stone research. *Cells* 2019; 8 (9): 1076.

23. *Nikityuk I.E., Kubasov V.A., Petrash V.V., Afonichev K.A.* Experimental use of wound dressings with the properties of photonic crystals for restoring deep skin defects. *Pediatric traumatology, orthopaedics and reconstructive surgery* 2016; 4 (3): 63–70 (in Russian).

24. *Loll P.J.* Membrane proteins, detergents and crystals: what is the state of the art? *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun* 2014; 70 (12): 1576–1583.

25. *Petrash V.V., Ilina L.V., Chervinskaya A.V., Nazarova L. V., Milinevskaya L. N., Nikityuk I.E.*

Diagnostic value of vegetative resonance test. *Preventive and clinical medicine* 2011; 4 (41): 56–59 (in Russian).

26. *Kubasov V.A., Nikityuk I.E., Petrash V.V., Voroshilov (Shtrupp) B.M.* Epidermis – sloistoperiodicheskaya biostruktura so svoystvami fotonnykh kristallov. M.: Editus 2019; 236 (in Russian).

27. *Kulin E.T.* Bioelektrennyy effect. Minsk: Nauka i tekhnika 1980; 216 (in Russian).

28. *Menefee E.* Charge separation associated with dipole disordering in proteins. *Ann NY Acad Sci* 1974; 238: 53–67.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 25.09.2020

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2020. Т. XXXVII. № 6

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

Выход в свет 31.12.2020. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 15,0. Тираж 499 экз. Заказ № 143/2020.
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.