

ISSN 0368-4814 (Print)
ISSN 2587-9359 (Online)

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

KAZAN
MEDICAL JOURNAL

ТОМ
СІ

4

2020



Казанский мед. ж., 2020, 101, 4, 481–640

kazanmedjournal.ru elibrary.ru

ООО «Эко-Вектор»
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

«Казанский медицинский журнал» — рецензируемое научно-практическое издание, предназначенное для специалистов, работающих в сфере клинической медицины и биомедицинской науки: практикующих врачей, сотрудников научно-исследовательских учреждений, преподавателей и студентов медицинских высших учебных заведений, ординаторов и аспирантов, интересующихся перспективными направлениями отечественной и зарубежной медицины.

Миссия журнала — знакомство читателей с достижениями отечественной и зарубежной биомедицинской науки, представление современных клинических рекомендаций, создание профессиональной площадки для научной дискуссии, обмена опытом и публикации результатов собственных исследований в области клинической и фундаментальной медицины.

Главный редактор — проф. А.У. Зиганшин (Казань)

Заместители главного редактора

Проф. Н.Р. Хасанов (Казань); проф. Ч.Х.В. Хойл (Линкольн, Великобритания)

Редакционная коллегия

Проф. В.Ю. Альбицкий (Москва); проф., акад. РАН Н.Х. Амиров (Казань); проф., акад. РАН С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург); проф. А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан); проф. Д. Бернсток (Мельбурн, Австралия); проф., чл.-корр. АН РТ С.В. Бойчук; проф. П.Д. Брежестовский (Марсель, Франция); проф. Ю.Т. Волков (Дублин, Ирландия); проф. акад. АН РТ А.С. Галявич (Казань); проф. Р.А. Гинниатуллин (Куопио, Финляндия); доц. А.Р. Госманов (Олбани, США); проф. Р.Р. Исламов (Казань); проф. чл.-корр. АН РТ А.П. Киясов (Казань); проф. Р.И. Литвинов (Филадельфия, США); проф. Ж. Массард (Страсбург, Франция); проф. И.Г. Мустафин (Казань); проф., чл.-корр. АН РТ А.С. Созинов (Казань); проф. Е.М. Тансей (Лондон, Великобритания); проф. И.Ф. Фаткуллин (Казань); проф. Л.М. Фатхутдинова (Казань); проф., акад. РАН Р.У. Хабриев (Москва); проф. чл.-корр. РАН Р.Ш. Хасанов (Казань); проф. В.В. Хуторянский (Рединг, Великобритания)

Редакция

Заведующая редакцией — Лилия Тимуровна Вагизова; научный редактор — проф. Марина Элисовна Гурылёва; литературный редактор — Ирина Вадимовна Кислицына; переводчик — Азат Исакович Габдрахманов; веб-редактор и компьютерная верстка — Айдар Илкамович Нагимов; бухгалтер — Бибинур Агъямовна Вагизова

VOLUME
101

Issued since 1901
Published bimonthly

KAZAN MEDICAL JOURNAL

No. 4
July–
August
2020

“Eco-Vector” LLC
KAZAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Kazan Medical Journal is a peer-reviewed journal for clinicians and medical scientists, practicing physicians, researchers, teachers and students of medical schools, residents and PhD students interested in perspective trends in Russian and international medicine.

Missions of the Journal are to spread the achievements of Russian and international biomedical sciences, to present up-to-date clinical recommendations, to provide a platform for a scientific discussion, experience sharing and publication of original researches in clinical and fundamental medicine.

Editor-in-Chief — Prof. Ayrat U. Ziganshin (Kazan, Russia)

Deputy Editors-in-Chief

Prof. Niyaz R. Khasanov (Kazan, Russia); Prof. Charles H.V. Hoyle (Lincoln, UK)

Editorial board

Prof. Valeriy Yu. Al'bitskiy (Moscow, Russia); Prof. Nail Kh. Amirov (Kazan, Russia); Prof. Sergey F. Bagnenko (Saint Petersburg, Russia); Prof. Adil' B. Bakhshaliev (Baku, Azerbaijan); Prof. Petr D. Bregestovski (Marseille, France); Prof. Geoffrey Burnstock (Melbourne, Australia); Prof. Ildar F. Fatkullin (Kazan, Russia); Prof. Liliya M. Fatkhutdinova (Kazan, Russia); Prof. Albert S. Galyavich (Kazan, Russia); Prof. Rashid A. Giniatullin (Kuopio, Finland); Acc. Prof. Aidar R. Gosmanov (Albany, USA); Prof. Rustem R. Islamov (Kazan, Russia); Prof. Andrey P. Kiyasov (Kazan, Russia); Prof. Ramil U. Khabriev (Moscow, Russia); Prof. Rustem Sh. Khasanov (Kazan, Russia); Prof. Vitaliy V. Khutoryanskiy (Reading, UK); Prof. Rustem I. Litvinov (Philadelphia, USA); Prof. Gilbert Massard (Strasbourg, France); Prof. Il'shat G. Mustafin (Kazan, Russia); Prof. Alexey S. Sozinov (Kazan, Russia); Prof. Elizabeth M. Tansey (London, UK); Prof. Yuriy T. Volkov (Dublin, Ireland)

Editorial Office

Liliya T. Vagizova — Managing Editor; Marina E. Guryleva — Scientific Editor; Irina V. Kislitsyna — Copyediting and Proofreading; Azat I. Gabdrakhmanov — Translator; Aydar I. Nagimov — Web- and layout Editor; Bibinur A. Vagizova — Accountant

Subscription is available at the editorial office.
Editorial office: 49 Butlerova ul., Kazan, Russia
Tel.: +7 843 236-77-15
E-mail: kazmedj@mail.ru
Website: kazanmedjournal.ru

Publisher: “ECO-vector” LLC
Publisher office: 3A Aptekarskiy pereulok, office 1H, Saint-Petersburg, 191186, Russia

ОГЛАВЛЕНИЕ

CONTENT

Теоретическая и клиническая медицина

Theoretical and clinical medicine

- Сафиуллина С.И., Литвинов Р.И. (г. Казань)* Рекомендации по профилактике и коррекции тромботических осложнений при COVID-19 485
- Головки Л.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Сухорукова Н.В., Макляков Ю.С. (г. Ростов-на-Дону)* Комплексный анализ показателей гемостазиограммы на фоне сочетанной гемостатической и антитромботической терапии после эндопротезирования крупных суставов 489
- Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А., Самарина С.В. (г. Киров)* Ассоциация экспрессии pSTAT3, pAKT1 с выживаемостью пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой 501
- Голощачпов-Аксёнов Р.С., Кича Д.И. (г. Москва)* Эндоваascularная биометрия и инженерия 507
- Халдеева Е.В., Глушко Н.И., Лисовская С.А., Паршаков В.Р., Хайдарова Г.Г. (г. Казань)* Микогенная контаминация жилых помещений как фактор биологического риска 513
- Горбунов Н.С., Кобер К.В., Каспаров Э.В., Протасюк Е.Н. (г. Красноярск)* Особенности внутривидеального строения грудоспинального нерва в аспекте восстановления афферентной иннервации при реконструкции груди 519

Экспериментальная медицина

Experimental medicine

- Зиякаева К.Р., Каюмова А.Ф., Каюмов Ф.А., Фазлыакметова М.Я. (г. Уфа)* Гистоморфологические изменения в различных тканях у крыс при хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой 524

Обзоры

Reviews

- Гайнетдинова Д.Д., Новоселова А.А. (г. Казань)* Современные возможности диагностики и лечения мышечной дистрофии Дюшенна 530

Социальная гигиена и организация здравоохранения

Social hygiene and healthcare management

- Алексеева А.В., Берёзкина Е.Н., Моисеева К.Е., Харбедия Ш.Д. (г. Санкт-Петербург)* Влияние количества детей в семье на продолжительность грудного вскармливания и охват вакцинацией 538
- Севастьянов М.А., Пенина Г.О., Деденева И.В., Чистякова Н.П., Божков И.А. (г. Санкт-Петербург)* Практика применения и пути совершенствования критериев установления степени утраты профессиональной трудоспособности на территории Российской Федерации 544
- Кузьмина С.В., Гарипова Р.В., Берхеева З.М., Яхин К.К. (г. Казань)* Ментальное здоровье работников химического производства: факторы риска его нарушения 550
- Кни Ю.А., Радченко О.Р., Уразманов А.Р., Балабанова Л.А. (г. Казань)* Современное состояние и развитие санаторно-курортного потенциала Республики Татарстан 561

Клинические наблюдения

Clinical observations

- Федин А.В., Поляркова В.С., Ащина Л.А., Шкурова Н.А. (г. Пенза, г. Волгоград)* Редкое летальное осложнение травмы гортаноглотки инородным телом 570
- Наумов А.Г., [Павлуни А.В.], Голова А.Ю., Никольская Н.А., Мансурская К.В., Самарина О.Е. (г. Нижний Новгород)* Клинический случай центрального рака лёгкого и инфильтративного туберкулёза 574

<i>Измайлов А.Г., Доброквашин С.В., Измайлов С.Г., Леонтьев А.Е., Лукоянычев Е.Е., Бодров А.А., Капустин К.В., Воронцов А.Ю., Волков Д.Е. (г. Казань, г. Нижний Новгород)</i> Оптимизация техники удаления доброкачественных опухолей и ушивания ран в условиях общехирургического стационара	579	<i>Izmaylov A.G., Dobrokvashin S.V., Izmaylov S.G., Leon- tey A.E., Lukoyanychev E.E., Bodrov A.A., Kapustin K.V., Vorontsov A.Yu., Volkov D.E. (Kazan, Nizhny Novgorod)</i> Op- timization of the technique for removal of benign tumors and wound suturing in a general surgical hospital	
<i>Алиев С.З. (г. Баку)</i> Лечение сиаболитиаза с использо- ванием метода сиаболитотрипсии	586	<i>Aliyev S.Z. (Baku)</i> The treatment of sialolithiasis by sialo- lithotripsy	
<i>Епифанцева Н.В., Емельянова А.Н., Калинина Э.Н., Ка- раваева Т.М. (г. Чита)</i> Уровень липополисахарид-связыва- ющего белка при острых кишечных инфекциях и влияние интерлейкинов-1 β и -10 на его синтез	590	<i>Epifantseva N.V., Emelyanova A.N., Kalinina E.N., Kara- vaeva T.M. (Chita)</i> The level of lipopolysaccharide-binding protein in acute intestinal infections, the effect of IL-1 β and IL-10 on its production	
<i>Морошек А.А., Бурмистров М.В. (г. Казань)</i> Комплекс- ный подход в лечении пациентов с осложнёнными форма- ми гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	595	<i>Moroshkek A.A., Burmistrov M.V. (Kazan)</i> An integrated approach to treatment of patients with complicated forms of gastroesophageal reflux disease	
<i>Саяпова Д.Р., Зубков А.Ю. (г. Казань)</i> Комбинирован- ная терапия в комплексном лечении хронического рециди- вирующего цистита	603	<i>Sayapova D.R., Zubkov A.Yu. (Kazan)</i> Combination thera- py in the integrated treatment of recurrent chronic cystitis	

История медицины

History of medicine

<i>Козлов Л.А., Яковлев Н.В. (г. Казань)</i> Яркий алмаз в короне школы профессора В.С. Груздева. К 100-летию Казанской государственной медицинской академии и акуш- шерско-гинекологической кафедры	609	<i>Kozlov L.A., Yakovlev N.V. (Kazan)</i> The bright diamond in the crown of Professor Gruzdev scientific school for 100th anniversary of Kazan State Medical Academy and obstetrical- gynecological hospital	
<i>Ослопов В.Н., Мишанина Ю.С. (г. Казань)</i> К вопросу С.С. Зимницкого о происхождении гигантского зубца Т после желудочковой экстрасистолы на электрокардио- грамме	617	<i>Osloпов N.V., Mishanina Yu.S. (Kazan)</i> To the question of S.S. Zimnitsky on the origin of the giant T wave after ventricu- lar extrasystole on an electrocardiogram	
<i>Исаева Г.Ш. (г. Казань)</i> Общие страницы славной ис- тории	622	<i>Isaeva G.Sh. (Kazan)</i> The General page of the glorious history	

Юбилей

Jubilees

Профессору Льву Александровичу Козлову — 90 лет	631	90 years to Professor Lev A. Kozlov	
---	-----	---	--

Некролог

Obituary

Памяти профессора Джеффри Бернстока	633	In memory of Professor Geoffrey Burnstock	
---	-----	---	--

Резюме Кокрейновских обзоров

Cochrane Review Summaries

Коронавирус (COVID-19): оптимизация здоровья в до- машнем рабочем пространстве	637	Coronavirus (COVID-19): optimizing health in the home workspace	
Вмешательства на рабочем месте для увеличения стоя- ния или ходьбы, чтобы уменьшить костно-мышечные сим- птомы у работающих сидя	637	Workplace interventions for increasing standing or wal- king for decreasing musculoskeletal symptoms in sedentary workers	
Вмешательства (методы) на рабочем месте для сниже- ния времени, проведённого в положении сидя, на работе	638	Workplace interventions (methods) for reducing time spent sitting at work	
Эргономические вмешательства по профилактике профессиональных заболеваний опорно-двигательного аппарата верхних конечностей и шеи среди офисных ра- ботников	639	Ergonomic interventions for preventing work-related mus- culoskeletal disorders of the upper limb and neck among office workers	

Рекомендации по профилактике и коррекции тромботических осложнений при COVID-19

Светлана Ильдаровна Сафиуллина^{1,2*}, Рустем Игоревич Литвинов¹

¹Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского)
федерального университета, г. Казань, Россия;

²Медицинский центр «Айболит», г. Казань, Россия

Реферат

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), характеризуется высокой частотой тромботических осложнений — от венозных или, реже, артериальных тромбозов до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания и/или диффузных воспалительных микротромбозов лёгочных сосудов, что усугубляет течение заболевания и становится одной из причин летальных исходов. Как можно более ранняя и персонализированная антикоагулянтная тромбопрофилактика низкомолекулярными гепаринами может предотвратить тяжёлое течение заболевания и улучшить его исход. Это относится к амбулаторным пациентам, госпитализированным больным и пациентам в раннем постгоспитальном периоде. Для выработки всесторонних научно-обоснованных рекомендаций по тактике ведения пациентов с COVID-19 в перспективе необходимо проведение комплексных систематических исследований и сравнительных испытаний по профилактике и коррекции нарушений гемостаза при COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция 2019, SARS-CoV-2, тромбоз, нарушения гемостаза, антикоагулянтная терапия.

Для цитирования: Сафиуллина С.И., Литвинов Р.И. Рекомендации по профилактике и коррекции тромботических осложнений при COVID-19. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 485–488. DOI: 10.17816/KMJ2020-485.

Recommendations for the prevention and correction of thrombotic complications in COVID-19

S.I. Safullina^{1,2}, R.I. Litvinov¹

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

²“Aibolit” medical center, Kazan, Russia

Abstract

The new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus (COVID-19) is characterized by a high frequency of thrombotic complications varying from venous or, more rarely, arterial thrombosis to the development of disseminated intravascular coagulation (DIC) and/or diffuse pulmonary vascular microthrombosis, which aggravates the disease and becomes one of the leading causes of deaths. Timely and personalized anticoagulant thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparins may prevent a severe course of the disease and improve outcomes. This applies to outpatients, hospitalized patients and patients in the early post hospital period. In the future, to develop comprehensive and evidence-based guidelines on the management of patients with COVID-19, it is necessary to conduct comprehensive systematic studies and comparative clinical trials of prophylaxis and treatment of hemostatic disorders in patients with COVID-19.

Keywords: coronavirus disease 2019, SARS-CoV-2, thrombosis, hemostatic disorders, anticoagulant therapy.

For citation: Safullina S.I., Litvinov R.I. Recommendations for the prevention and correction of thrombotic complications in COVID-19. *Kazan Medical Journal.* 2020; 101 (4): 485–488. DOI: 10.17816/KMJ2020-485.

Заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2 и получившее название COVID-19 (от англ. COronaVirus Disease 2019), характеризуется частым сочетанием респираторных нарушений с коагулопатиями у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением болезни. Тромбоэмболические осложнения у этой категории пациентов — одна из причин, определяющих тяжесть состояния и вероятность летального исхода [1].

При COVID-19 нарушения гемостаза варьируют в широких пределах: от латентной гиперкоагуляции, выявляемой только по результатам лабораторных тестов, до тяжёлых клинических проявлений в виде церебрального или коронарного артериального тромбоза либо венозного тромбоза, осложнённого тромбоэмболией лёгочной артерии, а также регионального микротромбоза или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС) [2,3]. Именно предтерминальный ДВС чаще всего становится причиной прогрессирующей полиорганной недостаточности, хотя, в отличие от сепсиса и других острых патологических состояний, ДВС при COVID-19, как правило, не сопровождается коагулопатией потребления и геморрагическим диатезом [4].

Излюбленное место внутрисосудистого тромбообразования при COVID-19 — сосуды лёгких. Известно, что активация свёртывающей системы крови и образование сгустков в очагах воспаления — защитный механизм, который направлен на физическое отграничение очага инфекции, препятствующее инвазии патогена и его распространению в организме [5–7].

Главная мишень SARS-CoV-2 — клетки дыхательного эпителия, поражение которых сопровождается активацией альвеолярных макрофагов, а вызываемый ими воспалительный «цитокиновый шторм» провоцирует гиперактивацию эндотелия в лёгочной микроциркуляции с последующим микротромбозом, который усугубляет синдром острой дыхательной недостаточности [8]. Важно отметить, что отложение фибрина в сосудах лёгких и альвеолярном экссудате может происходить ещё до выявления рентгенологических симптомов, которые определяются как COVID-19-пневмония. Независимо от причины диффузный иммунотромбоз микрососудов препятствует оксигенации крови, в том числе при искусственной вентиляции лёгких [9].

Учитывая исключительную опасность тромботических осложнений при COVID-19, на основании данных литературы, а также исходя из современных научных представлений

и собственного клинического опыта ведения пациентов с коагулопатиями, нами сформулированы следующие предложения по профилактике и лечению нарушений гемостаза при COVID-19. Эти предложения не противостоят временным рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации [10], однако расширяют показания для тромбопрофилактики, одновременно облегчая выбор и расчёт дозы антикоагулянтов.

Амбулаторные пациенты с лёгкой степенью тяжести COVID-19

• В связи с тем, что тромбоз имеет латентную фазу и проявляется клинически только в тот момент времени, когда в результате нарушения гемоциркуляции функции лёгких и/или других органов существенно нарушены, представляется оправданным проведение медикаментозной антикоагулянтной профилактики всем пациентам с COVID-19, включая амбулаторных пациентов в дебюте заболевания. Цель такой профилактики — предупреждение перехода болезни в среднетяжёлое и тяжёлое течение в связи с развитием тромботических осложнений. Эта рекомендация не распространяется на людей с бессимптомным течением COVID-19 и пациентов с противопоказаниями к назначению антикоагулянтов (см. приложение). Незамедлительная тромбопрофилактика особенно актуальна для пациентов с COVID-19, имеющих преморбидные факторы риска тромбоэмболических осложнений, такие как отягощённый семейный и/или личный тромботический анамнез, ожирение, курение, варикозная болезнь вен нижних конечностей и др. Независимо от лекарственных назначений всем амбулаторным пациентам с COVID-19 настоятельно рекомендовано использование немедикаментозной тромбопрофилактики — ношение компрессионного трикотажа и другие способы борьбы с венозным застоем в нижних конечностях.

• Препаратом выбора для тромбопрофилактики при COVID-19 служит низкомолекулярный гепарин (НМГ) по следующим причинам:

- а) помимо антикоагулянтного эффекта, НМГ обладает противовоспалительным действием;
- б) назначение профилактических доз НМГ, как правило, не требует лабораторного контроля;
- в) в отличие от пероральных антикоагулянтов активную концентрацию НМГ можно быстро скорректировать, как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения в случае отмены;
- г) применение НМГ редко осложняется гепарин-индуцированной тромбоцитопенией,

Таблица 1. Рекомендуемые дозы низкомолекулярных гепаринов для антикоагулянтной профилактики или лечения в зависимости от массы тела пациента

Низкая профилактическая доза, соответствующая нижеприведенной массе тела пациента (кг)	Эноксапарин натрия	Далтепарин натрия	Надропарин кальция
<50	20 мг	2500 ЕД	2850 ЕД
51–90	40 мг	5000 ЕД	3800 ЕД
91–130	60 мг	7500 ЕД	5700 ЕД
130–170	80 мг	10 000 ЕД	7600 ЕД
>170	0,6 мг/кг в сутки	75 ЕД/кг в сутки	42 ЕД/кг в сутки
Высокая профилактическая доза (при массе тела 51–90 кг)	40 мг 2 раза в сутки (или 0,5 мг/кг 2 раза в сутки)	5000 ЕД 2 раза в сутки	3800 ЕД 2 раза в сутки
Лечебная доза	1 мг/кг 2 раза в сутки	100 ЕД/кг 2 раза в сутки	86 ЕД/кг 2 раза в сутки

тогда как при назначении нефракционированного гепарина риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении возрастает многократно;

д) по сравнению с нефракционированным гепарином частота геморрагических осложнений на фоне применения НМГ существенно меньше.

- Профилактическое назначение НМГ возможно без лабораторного исследования показателей гемостаза. Тем не менее, при наличии условий для амбулаторных пациентов с клинической картиной COVID-19 рекомендован динамический лабораторный контроль гемостаза, независимо от того, получают или не получают пациенты гепарин. Рекомендуемая минимальная коагулограмма включает уровень фибриногена и D-димера, а также общий анализ крови с подсчётом тромбоцитов для исключения гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Анализы рекомендуют делать не менее 2 раз в неделю, а при наличии отрицательной динамики и чаще. Мониторинг системы гемостаза позволит выявить больных с латентной гиперкоагуляцией и высоким риском трансформации лёгкой степени заболевания в более тяжёлую форму, особенно у пациентов с сопутствующей патологией. Прогрессирующая гиперфибриногенемия и высокий уровень D-димера (в том числе на фоне тромбопрофилактики) — неблагоприятные прогностические факторы, которые могут служить основанием для проведения более агрессивной терапии и госпитализации.

- Профилактическая доза НМГ должна быть индивидуализирована, исходя из выраженности клинических симптомов и массы тела пациента, а также с учётом активности разных НМГ (табл. 1). Рекомендуемый режим введения — 1 раз в сутки подкожно. Продолжитель-

ность антикоагулянтной тромбопрофилактики определяют индивидуально. Как правило, если не было необходимости в госпитализации, НМГ рекомендуют применять минимум в течение 2 нед после исчезновения клинических симптомов либо до нормализации содержания D-димера и фибриногена.

Госпитализированные пациенты с COVID-19 и пациенты в раннем постгоспитальном периоде

- Учитывая смертельную опасность тромбоэмболических осложнений, развившихся в отсутствие тромбопрофилактики или в случаях её неэффективности, всем госпитализированным пациентам с COVID-19 рекомендовано назначение НМГ в высокой профилактической или лечебной дозе. При определении дозы можно руководствоваться табл. 1. Режим применения — 2 подкожные инъекции в сутки с интервалом 12 ч. У пациентов с сопутствующими заболеваниями и для исключения несовместимости с другими лекарствами возможен индивидуальный подбор дозы НМГ под контролем анти-Ха-активности.

- У госпитализированных пациентов рекомендуют проводить ежедневный мониторинг показателей гемостаза, включающий как минимум, уровни фибриногена, D-димера и общий анализ крови с подсчётом тромбоцитов. Прогрессирующее увеличение содержания D-димера и фибриногена — признак недостаточной дозы антикоагулянта и основание для её повышения под непрерывным (ежедневно или несколько раз в день) лабораторным контролем. Во избежание геморрагий увеличение дозы НМГ желательно проводить под контролем глобальных тестов гемостаза, таких как тромбодинамика и тромбозластография (тромбозластометрия).

• Учитывая, что COVID-19 характеризуется высоким риском тромботических осложнений, пациентам после выписки из стационара необходимо непрерывное продолжение тромбопрофилактики. Предпочтительны препараты НМГ (те же, что пациент получал в стационаре) в стандартной профилактической дозе (см. табл. 1). Альтернативой НМГ служат прямые пероральные антикоагулянты, применяемые по тем же протоколам, которые используют в ортопедической хирургии для профилактики послеоперационного тромбоза. Длительность постгоспитальной тромбопрофилактики определяют индивидуально с учётом факторов риска тромбозов до нормализации показателей D-димера и фибриногена, но не менее 2 нед после выписки. Всем пациентам, перенёвшим COVID-19, рекомендованы немедикаментозные способы тромбопрофилактики.

В заключение следует подчеркнуть, что представленные предложения по профилактике и лечению тромботических осложнений COVID-19 носят сугубо рекомендательный характер. Эти рекомендации обобщают значительную часть информации, накопленной и опубликованной за сравнительно короткое время распространения пандемии COVID-19, которая побуждает к более активной профилактике и лечению тромботических осложнений прямыми антикоагулянтами. Следует учитывать, что все существующие на сегодня исследования по коагулопатиям у больных COVID-19, выполненные в разгар пандемии, имеют предварительный характер, и их результаты могут быть пересмотрены в будущем после тщательного ретроспективного анализа накопленного клинического опыта и в свете новых данных о патогенезе COVID-19.

Приложение

Противопоказания для назначения антикоагулянтной тромбопрофилактики амбулаторным пациентам с COVID-19:

- повышенная чувствительность к НМГ или любому другому компоненту препарата;
- заболевания почек, поскольку НМГ в отличие от нефракционированного гепарина выводится с мочой;
- наличие в анамнезе гепарин-индуцированной тромбоцитопении I или II типа;
- текущая тромбоцитопения любого генеза;
- кровоточивость или повышенный риск развития кровотечения, связанный с наследственными или приобретёнными нарушениями гемостаза;

- органические поражения внутренних органов со склонностью к кровоточивости;
- внутричерепное кровоизлияние в анамнезе;
- неконтролируемая артериальная гипертензия (>180 мм рт.ст.).

Участие авторов. С.С.И. и Р.И.Л. — написание текста.

Источник финансирования. Программа повышения конкурентоспособности КФУ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Christopher D.B., Hunter B.M., Michael B.Y., Ernest E.M. *ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: a comment.* 2020 Apr 17. DOI: 10.1111/jth.14860.
2. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet. Respir. Med.* 2020; 8: 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
3. Han H., Yang L., Liu R. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020 Mar 16. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188.
4. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18: 786–787. DOI: 10.1111/jth.14781.
5. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13: 34–45. DOI: 10.1038/nri3345.
6. Delabranche X., Helms J., Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann. Intensive Care.* 2017; 7: 117. DOI: 10.1186/s13613-017-0339-5.
7. Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019; 133: 906–918. DOI: 10.1182/blood-2018-11-882993.
8. Giani M., Seminati D., Lucchini A. et al. Exuberant plasmocytosis in bronchoalveolar lavage specimen of the first patient requiring extracorporeal membrane oxygenation for SARS-CoV-2 in Europe. *J. Thorac. Oncol.* 2020; 15 (5): e65–e66. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.03.008.
9. Whyte C.S., Morrow G.B., Mitchell J.L. et al. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Apr 23. DOI: 10.1111/jth.14872.
10. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Министерство здравоохранения РФ. Версия 6 (28.04.2020). 164 с. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (дата обращения: 14.05.2020). [Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)”. Ministry of Health of the Russian Federation. Version 6. 28.04.2020. 164 p. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (access date: 14.05.2020). (In Russ.)]

Комплексный анализ показателей гемостазиограммы на фоне сочетанной гемостатической и антитромботической терапии после эндопротезирования крупных суставов

Лилия Сергеевна Головки*, Андрей Владимирович Сафроненко,
Елена Владимировна Ганцгорн, Наталья Владимировна Сухорукова,
Юрий Степанович Макляков

Ростовский государственный медицинский университет,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

Цель. Оценка динамики параметров коагуляционного гемостаза и влияния его исходных показателей на развитие послеоперационных тромбгеморрагических осложнений среди пациентов мужского и женского пола, подвергшихся эндопротезированию крупных суставов и получавших совместную терапию гемостатиками и антикоагулянтами.

Методы. Посредством ретроспективного анализа историй болезни пациентов ($n=253$) с выполненным эндопротезированием были выделены две группы по временному интервалу между назначением гемостатической и антикоагуляционной терапией. Первая группа (57,31%) — $n=145$ (112 женщин и 33 мужчины), временной интервал ≤ 17 ч, вторая группа (42,68%) — $n=108$ (78 женщин и 30 мужчин), временной интервал 18–24 ч. У больных анализировали динамику показателей гемостазиограммы и оценивали влияние их исходного значения на риск развития послеоперационных тромбозов или кровотечений.

Результаты. Тромбгеморрагические осложнения зарегистрированы у 27 (10,67%) пациентов, из них 22 (81,48%) — в первой группе. Тромбозы в первой группе развились в схемах с транексамовой кислотой ($p=0,038$), и их частота была в 2,2 раза выше, чем во второй группе ($p=0,023$). В первой группе у женщин риск тромбозов повышал исходно низкий уровень международного нормализованного отношения (относительный риск 13,333, $p=0,00032$) и активированного частичного тромбопластинового времени (относительный риск 5,8, $p=0,037$). Риск кровотечений в первой группе среди мужчин и женщин увеличивался при повышенном дооперационном уровне активированного частичного тромбопластинового времени (относительный риск 18, $p=0,0012$ и относительный риск 28, $p=0,00022$ соответственно), а отдельно для женщин — при сниженном содержании фибриногена (относительный риск 23,25, $p=0,00065$) и тромбоцитов (относительный риск 10,2, $p=0,038$).

Вывод. Для минимизации риска развития тромбозов и кровотечений после эндопротезирования, особенно у пациентов с исходными отклонениями гемостазиологических показателей от нормы и, в частности, при использовании транексамовой кислоты как гемостатика, рекомендовано соблюдать временной интервал между гемостатической и антикоагулянтной фармакотерапией не менее 18 ч.

Ключевые слова: тромбоз, кровотечение, эндопротезирование, коагулограмма, временной интервал, антикоагулянты, гемостатические средства.

Для цитирования: Головки Л.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В. и др. Комплексный анализ показателей гемостазиограммы на фоне сочетанной гемостатической и антитромботической терапии после эндопротезирования крупных суставов. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 489–500. DOI: 10.17816/KMJ2020-489.

Complex analysis of coagulation tests in patients undergoing the combination of hemostatic and antithrombotic therapy following large joint arthroplasty

L.S. Golovko, A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn, N.V. Sukhorukova, Y.S. Maklyakov
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Aim. To assess the dynamics of coagulation parameters and the influence of its initial values on the development of postoperative thrombohemorrhagic complications in male and female patients undergoing large joint arthroplasty and received combination hemostatic and anticoagulant therapy.

Methods. A retrospective analysis of the medical records ($n=253$) of patients with arthroplasty, were divided into two groups based on the time differences between prescription of hemostatic and anticoagulation therapy. The first group includes 145 patients (57.31%, 112 women and 33 men) with time differences ≤ 17 h, and the second group includes 108 patients (42.68%, 78 women and 30 men) with time differences 18–24 h. The dynamics of coagulation test results were analyzed, and the influence of its initial value on the risk of postoperative thrombosis or bleeding was assessed.

Results. Thrombohemorrhagic complications were recorded in 27 (10.67%) patients, of which 22 (81.48%) were observed in group 1. In the first group, thrombosis developed in regimens with tranexamic acid ($p=0.038$) with 2.2 times higher incidence than in group 2 ($p=0.023$). The risk of thrombosis of women in the group 1 was increased by an initially low level of international normalized ratio [relative risk (RR) 13.333, $p=0.00032$] and activated partial thromboplastin time (RR=5.8, $p=0.037$). The risk of bleeding in group 1 increased by an increasing preoperative level of activated partial thromboplastin time (RR=18, $p=0.0012$ and RR=28, $p=0.00022$, respectively) for all patients and by a decreasing fibrinogen level (RR=23.25, $p=0.00065$) and platelets count (RR=10.2, $p=0.038$) for women.

Conclusion. To minimize the risks of thrombosis and bleeding after arthroplasty, especially in patients with initial deviations of hemostasis parameters from the norm, and, in particular, when using tranexamic acid as a hemostatic agent, it is recommended to observe the time interval between hemostatic and anticoagulant pharmacotherapy for at least 18 hours.

Keywords: thrombosis, bleeding, endoprosthetics, coagulogram, time interval, anticoagulants, hemostatic agents.

For citation: Golovko L.S., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V. et al. Complex analysis of coagulation tests in patients undergoing the combination of hemostatic and antithrombotic therapy following large joint arthroplasty. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 489–500. DOI: 10.17816/KMJ2020-489.

Актуальность. В настоящее время как в зарубежных странах, так и в России отмечают рост количества операций по тотальному эндопротезированию коленных и тазобедренных суставов. К примеру, в Австрии, с 2009 г. зарегистрирован рост числа операций по замене тазобедренного сустава на 14%, коленного сустава — на 13%, в 2015 г. их общее количество достигло 18 тыс. и 17 тыс. соответственно [1]. В 2014 г. в США было проведено около 300 тыс. артропластик тазобедренного сустава. Ожидают, что к 2030 г. число таких операций на тазобедренном суставе достигнет 4,4 млн [2], а на коленном — 3,5 млн [3]. Подобную тенденцию можно отметить и в России. Так, в 2012 г. было проведено 72 тыс. эндопротезирований крупных суставов нижних конечностей, а в 2014 г. — уже 100 тыс. [4].

Среди возможных послеоперационных осложнений следует отметить нестабильность компонентов эндопротеза, развивающуюся в 25–60% случаев в первые годы после операции; инфекционные осложнения, встречающиеся в 3–4% случаев по данным зарубежных

авторов, а по данным российской медицинской статистики — у 5–6% больных [5].

Отдельного внимания заслуживают тромботические осложнения: тромбоз глубоких вен голени развивается в 4,3–60% случаев, проксимальный тромбоз — в 18–36%, а тромбоэмболия лёгочной артерии — в 0,9–28% случаев, причём в 0,1–2% из них приводит к летальному исходу [6, 7]. Для профилактики тромботических состояний широко применяют антикоагулянты [8].

Кроме этого, тотальное эндопротезирование крупных суставов может осложниться кровотечениями различной степени тяжести, причём объём кровопотери может достигать 20–40% объёма циркулирующей крови. Для фармакологической коррекции геморрагических осложнений пациенту показано назначение гемостатических лекарственных средств (ЛС) [9].

Вопросы взаимодействия ЛС традиционно остаются наиболее сложными и дискуссионными проблемами фармакологии. Случаи применения гемостатических и антикоагулянтных ЛС, учитывая разнонаправленность их основ-

ного действия, — яркий тому пример. В свете этого при необходимости фармакотерапии с использованием данных групп ЛС крайне важно учитывать многие факторы.

Во-первых, это особенности фармакокинетики применяемых ЛС и, в частности, важнейшие её параметры — период полувыведения и связанная с ним продолжительность действия. Не менее значимые факторы — индивидуальные особенности пациентов: фоновые показатели коагулограммы, хронические заболевания (например, наличие почечной патологии, так как выведение обеих групп ЛС осуществляется в основном через почки [6, 10]) и др.

Особого внимания в данном аспекте заслуживает транексамовая кислота и её взаимодействие с различными антикоагулянтными ЛС, так как среди гемостатических ЛС именно её назначают наиболее часто [11, 12]. Необходимо отметить, что её антифибринолитическая активность, в соответствии с данными регистра ЛС, может сохраняться в разных тканях в течение 17 ч [13].

В современном научном сообществе вопросу сочетанного применения антифибринолитической и антикоагуляционной терапии уделено недостаточно внимания. В некоторых работах демонстрируется эффективность применяемой терапии, но не раскрывается её безопасность [14]. В другой работе, раскрывающей аспекты совместного применения ЛС, частота послеоперационных осложнений была выше в группе, получавшей транексамовую кислоту. Несмотря на то обстоятельство, что разница в частоте осложнений между группами не была значимой, авторы указывают на некоторые ограничения в их работе [15].

Часть исследователей сообщают, что совместная терапия гемостатиками и антикоагулянтами не несёт повышенного риска тромбоза геморрагических осложнений [16, 17]. Тем не менее, отсутствие в российских клинических рекомендациях указаний по тактике ведения подобных пациентов [18, 19] и недостаточное раскрытие этой темы в научном сообществе обуславливает потребность в дальнейшем рассмотрении аспектов сочетанного применения гемостатической и антикоагулянтной терапии.

Недостаточный учёт особенностей взаимодействия ЛС гемостатического и антикоагулянтного профилей активности, а также факторов, влияющих на это взаимодействие, может, с одной стороны, обусловить недостаточную фармакологическую эффективность проводимой терапии, а с другой — привести к развитию таких угрожающих жизни нежела-

тельных эффектов, как тромбозы и кровотечения. Для выявления состояний высокого риска развития тромботических и геморрагических осложнений, безусловно, большое значение имеет динамический мониторинг гемостазиологических показателей.

Цель исследования — оценка динамики параметров коагуляционного гемостаза и влияния его исходных показателей на развитие послеоперационных тромбоза геморрагических осложнений у пациентов мужского и женского пола, подвергшихся эндопротезированию крупных суставов и получавших совместную терапию гемостатиками и антикоагулянтами.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на основе ретроспективного анализа 253 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в травматолого-ортопедическом отделении клиники Ростовского государственного медицинского университета в период 2017–2019 гг. В исследование были включены пациенты, подвергшиеся операции по замене коленного или тазобедренного сустава и получавшие совместную терапию гемостатиками и антикоагулянтами.

В большинстве случаев гемостатик назначали однократно. В случае использования двух ЛС гемостатического профиля активности первый применяли интраоперационно, а второй назначали в течение первых суток после операции. Антикоагулянтную терапию начинали на следующее утро после операции и продолжали весь срок до окончания стационарного лечения. В качестве первого антикоагулянта большинству пациентов назначали либо низкомолекулярный, либо нефракционированный гепарин, а, начиная с 4–5-х суток после операции, части пациентов назначали новые пероральные антикоагулянты (дабигатрана этексилат, ривароксабан).

В ходе исследования было выделено две группы по временному интервалу (ВИ) между назначением гемостатической и антикоагуляционной терапии. Первую группу составили 145 пациентов с ВИ ≤ 17 ч: женщин 112 (77,24%), средний возраст $64,32 \pm 10,22$ года; мужчин 33 (22,76%), средний возраст $63,35 \pm 9,21$ года. Во вторую группу были включены 108 больных с ВИ 18–24 ч: 78 (72,22%) женщин, средний возраст $66,36 \pm 10,43$ года; 30 (27,78%) мужчин, средний возраст $62 \pm 13,34$ года. Сроки госпитализации в первой группе у мужчин составили $11,87 \pm 4,13$ сут, у женщин — $11,37 \pm 3,88$ сут. Длительность нахождения пациентов в стационаре во второй группе у мужчин и женщин составила $11,63 \pm 2,71$ и $11,55 \pm 3,1$ сут соответственно.

Таблица 1. Динамика показателей коагулограммы у женщин первой группы

Показатель		Тц	МНО	АЧТВ	ПВ	Фг
До операции	N	88 (78,57)	90 (80,36)	95 (84,82)	72 (64,29)	52 (46,43)
	<N	10 (89,3)	0	13 (11,61)	7 (6,25)	4 (3,57)
	>N	14 (12,5)	22 (19,64)	4 (3,57)	33 (29,46)	56 (50)
	M±m	245,33±55,06	1,08±0,11	26,12±4,21	14,55±1,88	4,28±1,19
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	232 (210-267)	1,05 (1-1,18)	25,5 (23-29,2)	14 (12,7-15,49)	4,2 (3,5-5,3)
1-е сутки после операции	N	70 (62,5)	43 (38,39)	80 (71,43)	75 (66,96)	40 (35,71)
	<N	41 (36,61)	0	26 (23,21)	6 (5,36)	3 (2,68)
	>N	1 (0,89)	69 (61,61)	6 (5,36)	31 (27,68)	69 (61,61)
	M±m	187,11±58,01	1,22±0,13* (p=0,001)	26,85±8,56	6,59±1,54* (p=0,001)	4,52±1,07
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	185 (164-210)	1,22 (1,14-1,29)	25 (23-27,2)	13,9 (13-16)	4,4 (3,5-5,3)
2-е сутки после операции	N	75 (66,96)	23 (20,54)	75 (66,96)	17 (15,18)	6 (5,36)
	<N	36 (32,14)	0	1 (0,9)	0	3 (2,68)
	>N	1 (0,9)	89 (79,46)	36 (32,14)	95 (84,82)	103 (91,96)
	M±m	204,65±62,09* (p=0,002)	1,6±0,16* (p=0,006)	33,79±7,9* (p=0,002)	17,069±3,12* (p=0,003)	6,5±1,51* (p=0,008)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	203 (169-229)	1,3 (1,22-1,39)	32,6 (30,6-36,3)	16,8 (16,15-18)	6,75 (5,5-7,36)
При выписке	N	89 (79,47)	36 (32,14)	85 (75,89)	37 (33,03)	3 (2,68)
	<N	4 (3,57)	0	0	3 (2,68)	0
	>N	1 (0,9)	89 (79,46)	36 (32,14)	95 (84,82)	103 (91,96)
	M±m	247,52±86,6	1,31±0,34* (p=0,006)	34,33±11,34* (p=0,002)	16,78±3,43* (p=0,003)	6,83±1,78* (p=0,002)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	233 (188-289)	1,24 (1,09-1,42)	32,2 (27,4-35,3)	16 (14,6-17,9)	6,85 (5,9-7,6)

Примечание: *статистически значимые различия внутри группы по соответствующим показателям по сравнению с показателями до операции (по U-критерию Манна-Уитни); Тц — количество тромбоцитов; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; Фг — концентрация фибриногена.

Исследование коагуляционного гемостаза включало анализ следующих параметров:

- 1) активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- 2) протромбиновое время (ПВ);
- 3) концентрация фибриногена (Фг);
- 4) международное нормализованное отношение (МНО);
- 5) количество тромбоцитов (Тц).

Референсные значения (норма): АЧТВ 22,5–35,5 с, ПВ 11–15 с, Фг — 2,7–4,013 г/л, МНО 0,82–1,11 усл.ед., Тц 180–320×10⁹.

Мониторинг соответствующих показателей проводили до операции, на 1-е и 2-е сутки после операции и при выписке.

Исследуемые группы пациентов были однородны и сравнимы по количеству больных

и их возрасту: M₁±m₁ 64,099±9,959, M₂±m₂ 65,155±11,351 (p=0,542). По исходным гемостазиологическим показателям статистически значимых различий также не было, что подтверждают данные, представленные в табл. 1–4, где в строках «До операции» приведены средние значения, стандартное отклонение и медиана по анализируемым параметрам коагулограммы пациентов обеих групп.

Полученные в ходе ретроспективного исследования данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере с применением пакета программы MS Office (Excel 2010), а также Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Предварительно перед проведением статистического анализа полученные данные проверяли на нормальность распределения

Таблица 2. Динамика показателей коагулограммы у женщин второй группы

Показатель		Тц	МНО	АЧТВ	ПВ	Фг
До операции	N	56 (71,79)	63 (80,77)	58 (74,36)	48 (61,54)	24 (30,77)
	<N	9 (11,54)	0	11 (14,1)	7 (8,97)	11 (14,1)
	>N	13 (16,67)	15 (19,23)	9 (11,54)	23 (29,49)	43 (55,13)
	M±m	245,21±58,21	1,11±0,19	28,83±6,59# (p=0,011)	14,83±3,3	4,06±1,01
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	240 (210-276)	1,08 (1-1,18)	27,9 (24-31,8)	13,6 (12-15,3)	4,2 (3,55-5,1)
1-е сутки после операции	N	50 (64,1)	33 (42,31)	58 (74,36)	63 (80,77)	41 (52,56)
	<N	28 (35,89)	0	13 (16,67)	2 (2,56)	6 (7,69)
	>N	0	45 (57,69)	7 (8,97)	13 (16,67)	31 (39,75)
	M±m	191,32±53,78	1,21±0,13* (p=0,005)	26,69±5,85	16,64±2,13	4,06±1,01# (p=0,044)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	187 (168-217)	1,23 (1,13-1,3)	25 (23-28,5)	13,6 (12,1-14,3)	4 (3,5-4,55)
2-е сутки после операции	N	52 (66,67)	33 (42,31)	46 (58,97)	19 (24,36)	6 (7,69)
	<N	26 (33,33)	0	0	0	0
	>N	0	45 (57,69)	32 (41,03)	59 (75,64)	72 (92,31)
	M±m	197,12±49,61* (p=0,008)	1,32±0,41* (p=0,012)	35,15±11,51* (p=0,006)	17,25±4,5* (p=0,018)	5,88±1,96# (p=0,045)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	192,5 (172-222)	1,22 (1,14-1,33)	33,2 (26,25-41)	15,95 (15,05-18,1)	5,5 (4,6-6,4)
При выписке	N	54 (69,23)	39 (50)	52 (66,67)	30 (38,46)	0
	<N	11 (14,1)	0	0	0	4 (5,13)
	>N	13 (16,67)	39 (50)	26 (33,33)	48 (61,54)	74 (94,87)
	M±m	260,81±99,02	1,22±0,18*# (*p=0,014, #p=0,041)	32,75±6,23* (p=0,009)	16,17±2,16* (p=0,046)	6,93±2,09* (p=0,001)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	254 (189-298)	1,2 (1,09-1,32)	30,7 (28,05-38)	15,95 (14,55-18)	7,1 (5,89-7,89)

Примечание: *статистически значимые различия внутри группы по соответствующим показателям по сравнению с показателями до операции (по U-критерию Манна-Уитни); #статистически значимые различия в первой группе по сравнению со второй группой по соответствующим показателям (по U-критерию Манна-Уитни); Тц — количество тромбоцитов; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; Фг — концентрация фибриногена.

по критерию Колмогорова-Смирнова. Для количественных показателей рассчитывали относительные и средние величины (среднее арифметическое, медиана), стандартное отклонение, межквартильный интервал (от 25-го до 75-го квартиля). Для оценки влияния показателей использовали U-критерий Манна-Уитни и критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Для показателей, продемонстрировавших свою значимость в развитии тромботических и геморрагических осложнений, рассчитывали относительный риск (ОР) и границы доверительного интервала (ДИ). Влияние факторов риска рассматривали отдельно для тромбозов и кровотечений в первой и второй группах,

для пациентов мужского и женского пола. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Исследование включало несколько этапов.

На первом этапе изучаемые нами показатели гемостазиограммы оценивали в соответствии с их принадлежностью к одной из подгрупп значений: норма (референсные значения), выше нормы и ниже нормы.

Средние значения соответствующих параметров коагулограммы среди женщин в первой и второй группах и среди мужчин в первой и второй группах в разные дни стационарного лечения представлены в табл. 1-4 соответствен-

Таблица 3. Динамика показателей коагулограммы у мужчин первой группы

Показатель		Тц	МНО	АЧТВ	ПВ	Фг
До операции	N	26 (78,79)	26 (78,79)	32 (96,97)	20 (60,61)	17 (51,52)
	<N	7 (21,21)	0	1 (3,03)	3 (9,09)	2 (6,06)
	>N	0	7 (21,21)	0	10 (30,3)	14 (42,42)
	M±m	234,45±48,03	1,09±0,12	27,76±4,02	14,53± 2,19	4,24±1,46
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	246 (205-260,5)	1,13 (1,01-1,2)	27,45 (26-32)	14 (13-16)	3,8 (3,1-4,77)
1-е сутки после операции	N	18	19 (57,58)	24 (72,73)	24 (72,73)	23 (69,7)
	<N	15	0	3 (9,09)	0	0
	>N	0	14 (42,42)	6 (18,18)	9 (27,27)	10 (30,3)
	M±m	180,65±40,35	1,19±0,19	28,41±5,64	15,98±2,52	4,43±1,59
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	184 (167-210)	1,18 (1,11-1,27)	27,5 (24-32,5)	13,5 (12,2-15,75)	3,85 (3,6-4,5)
2-е сутки после операции	N	19 (57,58)	0	26 (78,79)	0	0
	<N	14 (42,42)	0	0	0	0
	>N	0	33 (100)	7 (21,21)	33 (100)	33 (100)
	M±m	181,68±41,59* (p=0,002)	1,41±0,15* (p=0,002)	32,8±4,72* (p=0,001)	18,6±1,93* (p=0,006)	5,52±0,8* (p=0,001)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	183 (161-209)	1,4 (1,3-1,53)	33,4 (29-35)	18,25 (17-20,5)	5,41 (5,2-5,95)
При выписке	N	22 (66,67)	13 (39,39)	23 (69,7)	16 (48,48)	0
	<N	4 (12,12)	0	3 (9,09)	0	3 (9,09)
	>N	7 (21,21)	20 (60,61)	7 (21,21)	17 (51,52)	30 (90,91)
	M±m	250,92±85,61	1,25±0,22* (p=0,01)	32,04±7,09* (p=0,03)	16,71±2,79* (p=0,01)	6,84±1,78* (p=0,001)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	243 (185-302)	1,29 (1,06-1,37)	31,5 (27,1-34,5)	16,7 (14,2-19)	6,8 (6,4-7,54)

Примечание: *статистически значимые различия внутри группы по соответствующим показателям по сравнению с показателями до операции (по U-критерию Манна-Уитни); Тц — количество тромбоцитов; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; Фг — концентрация фибриногена.

но. Данные в табл. 1–4 представлены в виде: n (%) — абсолютное число; а (%) — относительное число больных с соответствующими показателями коагулограммы в пределах нормы (N), ниже нормы (<N) и выше нормы (>N). Также рассчитывали среднее арифметическое, медиану, стандартное отклонение, межквартильный интервал (от 25-го до 75-го квартиля).

Таким образом, как видно из представленных в табл. 1 и 2 данных, среди женщин первой и второй групп были выявлены статистически значимые внутригрупповые различия в тромбоцитарном звене гемостаза после операции. Кроме этого, зафиксированы достоверные внутригрупповые изменения МНО на 1-е, 2-е сутки после операции и при выписке, а также дополнительно отмечены межгрупповые изменения в этом показателе при выписке.

Обращал на себя внимание такой показатель, как АЧТВ: выявлены статистически достоверные различия внутри групп на 2-е сутки после операции и при выписке, а также межгрупповые различия при выписке. При оценке ПВ зарегистрированы достоверные изменения лишь при внутригрупповом сравнении: в первой группе на 1-е, 2-е сутки после операции и при выписке, а во второй группе только на 2-е сутки после операции и при выписке. При анализе Фг зафиксировано, что в первой группе достоверные изменения произошли на 2-е сутки после операции и при выписке, в то время как во второй группе такие отличия зарегистрированы только при выписке. Однако следует заметить, что межгрупповые статистически значимые различия наблюдались на 1-е, 2-е сутки после операции и при выписке.

Таблица 4. Динамика показателей коагулограммы у мужчин второй группы

Показатель		Тц	МНО	АЧТВ	ПВ	Фг
До операции	N	28 (93,33)	24 (80)	28 (93,33)	23 (76,67)	15 (50)
	<N	2 (6,67)	0	0	0	0
	>N	0	6 (20)	2 (6,67)	23,33)	15 (15)
	M±m	238,23±33,25	1,08±0,13	28,68±4,89	14,49±2,31	4,36±1,02
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	241 (223-262)	1,01 (0,97-1,1)	26 (24-31)	13,4 (12,15-15,4)	4,45 (3,63-5,01)
1-е сутки после операции	N	16	15 (50)	24 (80)	24 (80)	11 (36,67)
	<N	14	0	2 (6,67)	0	0
	>N	0	15 (50)	4 (13,33)	6 (20)	19 (63,33)
	M±m	180,98±44,91	1,49±1,01	28,9±5,71	26,13±15,72	4,75±1,25
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	178 (154-207)	1,15 (1,08-1,35)	27,5 (24-31)	13,8 (12,5-15)	4,2 (3,99-6,2)
2-е сутки после операции	N	15 (50)	4 (13,33)	23 (76,67)	4 (13,33)	4 (13,33)
	<N	15 (50)	0	0	0	0
	>N	0	26 (86,67)	7 (23,33)	26 (86,67)	26 (86,67)
	M±m	184,87±33,98* (p=0,001)	1,31±0,13* (p=0,001)	33,45±8,94	17,15±1,64*# (*p=0,007, #p=0,048)	6,42±1,52*# (*p=0,001, #p=0,049)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	184 (152-212)	1,33 (1,22-1,38)	32,05 (27,05-36,5)	17,1 (15,9-19)	6,8 (5,31-7,25)
При выписке	N	21 (70)	21 (70)	21 (70)	15 (50)	0
	<N	5 (16,67)	0	0	4 (13,33)	0
	>N	4 (13,33)	9 (30)	9 (30)	11 (36,67)	30 (100)
	M±m	256,08±105,05	1,27±0,6	33,15±4,04* (p=0,02)	15,25±2,57	8,05±1,72*# (*p=0,001, #p=0,044)
	Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	237,5 (187-301)	1,02 (0,99-1,24)	34 (30,2-37,4)	14,15 (12,85-16,9)	7,89 (6,6-9,5)

Примечание: *статистически значимые различия внутри группы по соответствующим показателям по сравнению с показателями до операции (по U-критерию Манна-Уитни); #статистически значимые различия в первой группе по сравнению со второй группой по соответствующим показателям (по U-критерию Манна-Уитни); Тц — количество тромбоцитов; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; Фг — концентрация фибриногена.

В соответствии с результатами, отражёнными в табл. 3 и 4, у мужчин обеих групп, как и у женщин, были внутригрупповые статистически значимые различия в количестве Тц после операции. В первой группе достоверные отличия в таких показателях, как МНО, АЧТВ и ПВ, зарегистрированы на 2-е сутки после операции и при выписке, в то время как во второй группе выявлены статистически достоверные различия в МНО и ПВ на 2-е сутки после операции, а по показателю АЧТВ — при выписке. Также были достоверные межгрупповые различия в ПВ на 2-е сутки после операции. Показатель Фг имел внутри- и межгрупповые достоверные различия на 2-е сутки после операции и при выписке.

Подобные различия свидетельствовали о влиянии ВИ между гемостатической и антикоагуляционной терапией на динамику гемостазиологических показателей в периоперационном периоде, причём более выраженном — у больных женского пола.

На рис. 1–5 представлена динамика усреднённых показателей соответствующих параметров коагулограммы у женщин и мужчин обеих групп.

При анализе показателей, иллюстрированных рис. 1–5, выявлено, что динамика АЧТВ (см. рис. 1) и Тц (см. рис. 5) как у мужчин, так и у женщин на всём периоде нахождения в стационаре оставалась в рамках нормы. Такой гемостазиологический показатель, как МНО



Рис. 1. Динамика активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Сплошной линией А обозначена динамика АЧТВ у женщин (n=190). Пунктирной линией Б обозначена динамика АЧТВ у мужчин (n=63)

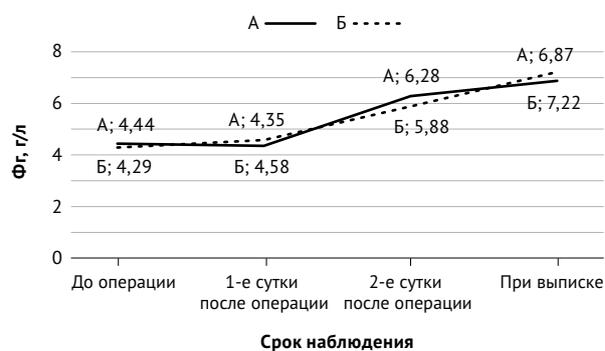


Рис. 2. Динамика фибриногена (Фг). Сплошной линией А обозначена динамика Фг у женщин (n=190). Пунктирной линией Б обозначена динамика Фг у мужчин (n=63)

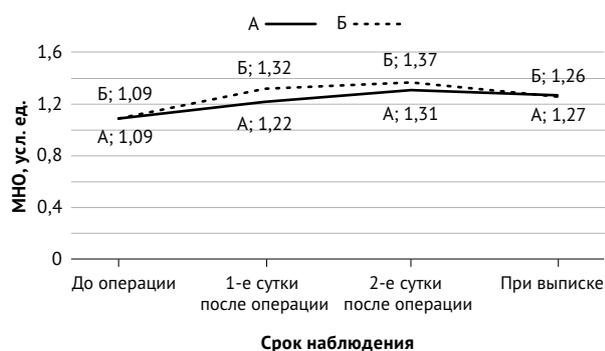


Рис. 3. Динамика международного нормализованного отношения (МНО). Сплошной линией А обозначена динамика МНО у женщин (n=190). Пунктирной линией Б обозначена динамика МНО у мужчин (n=63)

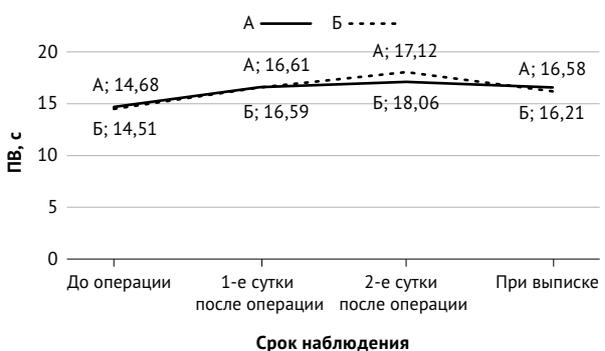


Рис. 4. Динамика протромбинового времени (ПВ). Сплошной линией А обозначена динамика ПВ у женщин (n=190). Пунктирной линией Б обозначена динамика ПВ у мужчин (n=63)

(см. рис. 3), хоть и превышал референсные показатели на 1-е, 2-е сутки после операции и при выписке, однако динамика его изменения стремилась к нормальным значениям. Что касается динамики ПВ (см. рис. 4), то ввиду значительного «выброса» в сосудистое русло тромбопластина, сопровождающего травматичные операции на костях, запускается «короткий» путь свёртывания крови, что отражается в укорочении ПВ. Полученное нами удлинение ПВ свидетельствует о тенденции к гипокоагуляции по внешнему пути свёртывания крови. Тем не менее, ближе к выписке у пациентов появлялась тенденция к снижению ПВ, хотя его уровень не достигал референсных значений. Особое внимание на себя обращал Фг (см. рис. 2). У пациентов обоих полов происходило неуклонное увеличение концентрации Фг в крови на протяжении всего послеоперационного периода.

Данные, полученные нами в ходе анализа гемостазиологических показателей, свидетельствовали о том, что в первой группе среди



Рис. 5. Динамика тромбоцитов (Тц). Сплошной линией А обозначена динамика Тц у женщин (n=190). Пунктирной линией Б обозначена динамика Тц у мужчин (n=63)

мужчин исходные нарушения зафиксированы у 23 (67,7% мужчин в первой группе) пациентов, а у женщин — в 85 (75,89%) случаях. Во второй группе у мужчин исходные отклонения в коагулограмме отмечены у 17 (56,67%) больных, среди женщин — у 63 (80,77%) пациентов. Между мужчинами первой и второй групп,

так же как и между женщинами первой и второй групп, статистически значимых различий по исходным отклонениям в коагулограмме не было. Сравнение показателей пациентов мужского и женского пола между собой мы не проводили по причине отсутствия таковой задачи исследования.

Таким образом, мы проанализировали тесты, характеризующие внутренний (АЧТВ) и внешний (ПВ, МНО) пути свёртывания, а также определяющие конечный этап свёртывания (Фг) крови. В результате можно заключить, что в целом по «длинному» пути свёртывания отклонений не было. Вследствие увеличения ПВ и МНО можно предположить, что по «короткому» пути свёртывания присутствовала тенденция к гипокоагуляции. Значительное увеличение количества Фг может свидетельствовать о неспецифическом воспалительном процессе в аспекте реакции организма на оперативное вмешательство, так как Фг — белок острой фазы воспаления [20].

На втором этапе работы была оценена частота развития тромбозов и кровотечений в раннем послеоперационном периоде. Также были подробно рассмотрены схемы, на которых развились те или иные осложнения. В результате в первой группе было зафиксировано 22 (14,48%) осложнения — 6 (27,27%) у мужчин и 16 (72,73%) у женщин. При этом 11 (50%) случаев составили тромбозы: 2 (18,18%) у мужчин и 9 (81,82%) у женщин. Кровотечения были зарегистрированы также у 11 (50%) пациентов, однако гендерные различия были несколько менее выражены: 4 (36,36%) у мужчин и 7 (63,64%) у женщин.

Во второй группе было зафиксировано 5 (4,63%) осложнений, что в 4,5 раза меньше ($p=0,0098$), чем в первой группе. Следует отметить, что во второй группе зарегистрированы только тромбозы ($n=5$; 100%): 3 (60%) случая у женщин и 2 (40%) у мужчин. Если говорить о частоте осложнений среди мужчин и женщин в первой и второй группах в отдельности, то в первой группе у мужчин развилось 6 (18,18%) осложнений, у женщин — 16 (14,29%). Во второй группе среди мужчин осложнения зафиксированы в 2 (6,6%) случаях, у женщин — в 3 (3,8%). В целом частота венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) в первой группе была в 2,2 раза выше ($p=0,023$), чем во второй группе.

Что касается схем гемостатической и антикоагулянтной терапии, на которых развились осложнения, то в первой группе ($n=145$) тромбозы возникали на фоне сочетаний: «тра-

нексамовая кислота + эноксапарин натрия + гепарин» ($n=1$; 0,69%), «транексамовая кислота + эноксапарин натрия + дабигатрана этексилат» ($n=2$; 1,38%), «транексамовая кислота + надропарин кальция + гепарин» ($n=2$; 1,38%), «транексамовая кислота + аprotинин + эноксапарин натрия + ривароксабан» ($n=2$; 1,38%), «транексамовая кислота + эноксапарин натрия + ривароксабан» ($n=2$; 1,38%), «транексамовая кислота + эноксапарин натрия» ($n=2$; 1,38%).

Во второй группе ($n=108$) тромбозы развивались на фоне следующих схем терапии: «транексамовая кислота + эноксапарин натрия + дабигатрана этексилат» ($n=1$; 0,93%), «транексамовая кислота + надропарин кальция + гепарин» ($n=1$; 0,93%), «аминометилбензойная кислота + эноксапарин натрия» ($n=1$; 0,93%), «аprotинин + эноксапарин натрия + гепарин» ($n=2$; 1,85%).

Кровотечения в первой группе ($n=145$) были зафиксированы при использовании таких комбинаций гемостатических и антикоагулянтных ЛС, как «транексамовая кислота + эноксапарин натрия + гепарин» ($n=2$; 1,38%), «транексамовая кислота + эноксапарин натрия + дабигатрана этексилат» ($n=2$; 1,38%), «транексамовая кислота + надропарин кальция + гепарин» ($n=1$; 0,69%), «аминометилбензойная кислота + эноксапарин натрия» ($n=2$; 1,38%). Более подробно этот вопрос изложен нами в статье «Тромбогеморрагические осложнения у пациентов после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов на фоне совместной терапии гемостатиками и антикоагулянтами» [21].

Таким образом, из общего числа случаев ($n=27$) послеоперационных осложнений в обеих группах 18 (66,67%) из них развились в схемах с транексамовой кислотой. Причём все случаи ВТЭО, которые зарегистрированы в первой группе ($n=11$), где ВИ между использованием гемостатика и антикоагулянта был менее 18 ч, были ассоциированы с применением транексамовой кислоты ($p=0,038$). В данном аспекте, следует повторно обратить внимание на факт, приведённый ранее во введении, о сохранении антифибринолитической активности данного ЛС в тканях организма до 17 ч. [13]. Исходя из этого, в случае использования у пациентов транексамовой кислоты с последующим назначением антикоагулянтной терапии целесообразно соблюдать ВИ между этими ЛС не менее 18 ч.

В последующем была проанализирована частота исходных нарушений гемостазиологических показателей у пациентов с развившимися послеоперационными осложнениями. Так,

в первой группе среди мужчин показатели крови, отличные от нормы, были у всех 6 (100%) пациентов, среди женщин — у 13 (81,25%). Во второй группе нарушения коагулограммы отмечены только у 1 (50%) мужчины и 2 (66,67%) женщин.

На заключительном этапе исследования была проведена оценка отношения и разности риска развития тромбгеморрагических осложнений в зависимости от исходного (дооперационного) уровня гемостазиологических показателей, пола и группы пациентов по ВИ между гемостатической и антикоагулянтной терапией.

У пациентов первой группы мужского пола с состоявшимся тромбозом статистически значимых различий между исходными гемостазиологическими показателями и ВТЭО выявлено не было. У женщин первой группы, послеоперационный период которых осложнился тромбозом, статистически достоверные различия выявлены по следующим исходным гемостазиологическим показателям:

– по МНО — между пациентами со значениями ниже нормы и в норме ($p=0,00032$) и между больными с показателями ниже и выше нормы ($p=0,00001$);

– по АЧТВ — между пациентами со значениями ниже референсных значений и без отклонений от нормы ($p=0,0037$);

– по показателю Фг — между пациентами со значениями ниже нормы и в норме ($p=0,0062$).

Во второй группе у пациентов с развившимся тромбозом, как мужского, так и женского пола, статистически достоверной разницы между исходными показателями коагулограммы и ВТЭО зафиксировано не было.

В первой группе среди пациентов мужского пола с кровотечением в раннем послеоперационном периоде были отмечены различия по дооперационным значениям таких гемостазиологических показателей:

– АЧТВ ниже нормы и в норме ($p=0,039$), выше нормы и в норме ($p=0,012$);

– ПВ выше нормы и в норме ($p=0,042$).

Что касается больных женского пола первой группы с геморрагическими осложнениями, то у них зафиксированы различия по дооперационному уровню АЧТВ выше нормы и в норме ($p=0,00022$); исходный уровень Фг ниже нормы и в норме ($p=0,00065$) и ниже и выше нормы ($p=0,00001$); также отмечены значимые различия в уровне Тц до операции между пациентами с показателями ниже нормы и в норме ($p=0,038$).

Поскольку во второй группе, как среди пациентов мужского пола, так и женского, не было зафиксировано случаев кровотечений в раннем послеоперационном периоде, анализ влияния исходных показателей коагулограммы на развитие осложнений у этой категории больных проведён не был.

При анализе других дооперационных гемостазиологических показателей не было выявлено статистически значимой разницы у пациентов с состоявшимися тромбозами и кровотечениями в первой и второй группах, как среди мужчин, так и у женщин ($p > 0,05$).

Для факторов, проявивших статистически значимое влияние на развитие тромбоза/кровотечения, с наличием вариации, был проведён анализ отношения и разности рисков.

При анализе уровня влияния показателей крови до операции на развитие тромбозов в первой группе среди больных женского пола было установлено, что низкий уровень МНО повышал риск ВТЭО в 13,333 раза ($OR=13,333$, $ДИ=4,49-39,591$), также показатель АЧТВ ниже референсных значений до операции продемонстрировал повышение риска ВТЭО в 5,8 раза ($OR=5,8$, $ДИ=1,357-24,796$). В первой группе у женщин исходное значение АЧТВ выше нормы повышало риск развития кровотечения в 28 раз ($OR=28$, $ДИ=3,426-228,831$), а низкий уровень Фг и Тц до операции повышал риск развития геморрагических осложнений в 23,25 раза ($OR=23,25$, $ДИ=3,117-173,423$) и 10,2 раза ($OR=10,2$, $ДИ=1,805-57,619$) соответственно.

Для пациентов первой группы мужского пола со статистической достоверностью было показано, что исходный уровень АЧТВ выше референсных значений повышал риск развития кровотечений в 18 раз ($OR=18$, $ДИ=2,679-120,922$).

Таким образом, полученные в ходе данного ретроспективного анализа данные позволяют заключить, что в случае исходно повышенного уровня АЧТВ у пациентов мужского пола следует соблюдать ВИ не менее 18 ч для профилактики кровотечений. В случае с пациентками женского пола целесообразно соблюдение ВИ не менее 18 ч при исходно низком уровне МНО и АЧТВ — для профилактики тромбозов, а при повышенном уровне АЧТВ и сниженном количестве Фг и Тц до операции — для профилактики кровотечений. При наличии обозначенных выше факторов повышения риска ВТЭО следует избегать назначения транексамовой кислоты в качестве гемостатического ЛС и соблюдать ВИ не менее 18 ч.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимые колебания в гемостазиограммах зарегистрированы по показателю фибриногена, проявившему неуклонную динамику роста на протяжении всего периода нахождения в стационаре у пациентов обоих полов и групп. Кроме этого, были зафиксированы превышающие референсные значения величины международного нормализованного отношения и протромбинового времени, однако с тенденцией к снижению в конце срока пребывания больных в стационаре.

2. Всего развилось 27 (10,67%) тромбгеморрагических осложнений, в первой группе — 22 (81,48%) осложнения (временной интервал ≤ 17 ч), во второй группе — 5 (18,52%) осложнения в форме тромбоза (временной интервал 18–24 ч). В первой группе все осложнения тромботического характера ($n=11$; 50%) были статистически значимо связаны с применением транексамовой кислоты, и их было в 2,2 раза больше, чем во второй группе.

3. Установлено, что на развитие тромбозов среди женщин в первой группе влиял исходно низкий уровень международного нормализованного отношения и активированного частичного тромбопластинового времени. На развитие кровотечений в первой группе у мужчин влиял исходно повышенный уровень активированного частичного тромбопластинового времени, а у женщин — повышенный уровень активированного частичного тромбопластинового времени и сниженный уровень фибриногена и тромбоцитов до операции.

4. При наличии обозначенных выше факторов повышенного риска тромбгеморрагических осложнений следует по возможности избегать назначения транексамовой кислоты в качестве гемостатического лекарственного средства и соблюдать временной интервал не менее 18 ч.

Участие авторов. А.В.С. и Ю.С.М. — руководители исследования; Л.С.Г. — проведение исследования, сбор и статистическая обработка материала, анализ данных, написание рукописи; Е.В.Г. — анализ и интерпретация полученных данных, редактирование чернового и окончательного вариантов рукописи; Н.В.С. — редактирование окончательного варианта рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leitner L., Türk S., Heidinger M. et al. Trends and economic impact of hip and knee arthroplasty in Central Europe: Findings from the Austrian National Database. *Sci. Reports*. 2018; 8 (1): 4707. DOI: 10.1038/s41598-018-23266-w.

2. Вебер Е.В., Воронцова Т.Н., Богопольская А.С., Безгодков Ю.А. Маршрутизация взрослых пациентов с патологией тазобедренного и коленного суставов. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2017; (2): 94. [Veber E.V., Vorontsova T.N., Bogopolskaya A.S., Bezgodkov Yu.A. Routing of adult patients with pathology of hip and knee joints. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; (2): 94. (In Russ.)]

3. Oremus K. Tranexamic acid for the reduction of blood loss in total knee arthroplasty. *Ann. Transl. Med.* 2015; 3 (1): 40. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.35.

4. Новиков А.В., Щедрина М.А., Каратаева Д.С., Мартыанов А.С. Особенности ранней реабилитации больных пожилого возраста после эндопротезирования коленного сустава. *Трудный пациент*. 2018; 16 (6): 42–45. [Novikov A.V., Shchedrina M.A., Karataeva D.S., Martyanov A.S. Early rehabilitation of elderly patients following knee arthroplasty. *Trudnyu patsient*. 2018; 16 (6): 42–45. (In Russ.)]

5. Николаев Н.С., Безлюдная Н.В., Дидиченко С.Н., Кадырова Л.Р. Опыт эндопротезирования суставов и рекомендации по периоперационному ведению. *Практич. мед.* 2014; (5): 92–96. [Nikolaev N.S., Bezlyudnaya N.V., Didichenko S.N., Kadyrova L.R. Experience of endoprothetics of joints and recommendations for perioperative management. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; (5): 92–96. (In Russ.)]

6. Божкова С.А., Касимова А.Р., Накопия В.Б., Корнилов Н.Н. Всё ли мы знаем о профилактике венозных тромбозов после ортопедических операций? *Травматология и ортопедия России*. 2018; 24 (1): 129–143. [Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Nakopia V.B., Kornilov N.N. Do we know all about prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery? *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2018; 24 (1): 129–143. (In Russ.)] DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-129-143.

7. Ершов Д.С., Копёнкин С.С., Скорогляд А.В. Профилактика и лечение тромбозов глубоких вен нижних конечностей при эндопротезировании тазобедренного сустава (обзор литературы). *Вестн. Рос. гос. мед. ун-та*. 2015; (3): 14–19. [Ershov D.S., Kopenkin S.S., Skoroglyadov A.V. Prophylaxis and treatment of deep vein thrombosis of lower extremities at total hip replacement: a literature review. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; (3): 14–19. (In Russ.)]

8. Зиятдинов Б.Г., Ахтямов И.Ф., Садыков Р.И. Современные возможности профилактики тромбозов при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей. *Практич. мед.* 2015; (4-1): 66–70. [Ziatdinov B.G., Akhtyamov I.F., Sadykov R.I. Modern facilities of thromboembolic complications prevention at the replacement of lower extremities large joints. *Prakticheskaya meditsina*. 2015; (4-1): 66–70. (In Russ.)]

9. Накопия В.Б., Корнилов Н.Н., Божкова С.А. и др. Скрытая кровопотеря после тотального эндопротезирования коленного сустава на фоне комплексной антикоагулянтной тромбопрофилактики. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2017; (6): 97. [Nakopiya V.B., Kor-

nilov N.N., Bozhkova S.A. et al. Hidden blood loss after total knee arthroplasty with complex thromboprophylaxis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; (6): 97. (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.27272.

10. Huang F., Wu Y., Yin Z. et al. A systematic review and meta-analysis of the use of antifibrinolytic agents in total hip arthroplasty. *Hip. Int.* 2015; 25 (6): 502–509. DOI: 10.5301/hipint.5000285.

11. Добровольский Ф. Целесообразность профилактического применения транексамовой кислоты в хирургической практике. *Вестн. экстренной мед.* 2017; (3): 83–87. [Dobrovolskiy F. Expedience of the prophylactic use of tranexamic acid in surgical practice. *Vestnik ekstremnoy meditsiny*. 2017; (3): 83–87. (In Russ.)]

12. Kapadia B.H., Torre B.B., Ullman N. et al. Reducing perioperative blood loss with antifibrinolytics and antifibrinolytic-like agents for patients undergoing total hip and total knee arthroplasty. *J. Orthop.* 2019; 16 (6): 513–516. DOI: 10.1016/j.jor.2019.06.025.

13. Регистр лекарственных средств. Энциклопедия лекарств. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1290.htm (дата обращения: 19.03.2020). [Register of medicines of Russia. *Encyclopedia of drugs*. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1290.htm (access date: 19.03.2020). (In Russ.)]

14. Fraval A., Duncan S., Murray T. et al. OBTAIN E: outcome benefits of tranexamic acid in hip arthroplasty with enoxaparin: a randomised double-blinded controlled trial. *HIP International*. 2019; 29 (3): 239–244. DOI: 10.1177/1120700018780125.

15. Hourlier H., Fennema P. Tranexamic acid use and risk of thrombosis in regular users of antithrombotics undergoing primary total knee arthroplasty: a prospective cohort study. *Blood Transfus.* 2018; 16 (1): 44–52. DOI: 10.2450/2016.0160-16.

16. Wang J.W., Chen B., Lin P.C. et al. The efficacy of combined use of Rivaroxaban and Tranexamic acid on blood conservation in minimally invasive total knee arthroplasty: a double-blind randomized, controlled trial. *J. Arthroplasty*. 2017; 32 (3): 801–806. DOI: 10.1016/j.arth.2016.08.020.

17. Karampinas P.K., Megaloikonos P.D., Lampropoulou-Adamidou K. et al. Similar thromboprophylaxis with rivaroxaban and low molecular weight heparin but fewer hemorrhagic complications with combined intra-articular and intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2019; 29: 455–460. DOI: 10.1007/s00590-018-2307-7.

18. Российские клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в травматологии и ортопедии». *Травматология и ортопедия России*. 2012; 1 (прил.): 1–24. [Russian clinical guidelines “Prevention of Venous Thromboembolic Complications”. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2012; 1 (suppl.): 1–24. (In Russ.)]

19. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО. *Флебология*. 2015; 9 (4-2): 1–52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of Venous Thromboembolic Complications (VTE). *Flebologiya*. 2015; 9 (4-2): 1–52 (In Russ.)]

20. Антропова И.П., Шлыков И.Л., Кузнецова Н.Л. Система гемостаза после эндопротезирования коленного сустава при антитромботической профилактике прямым ингибитором тромбина дабигатраном. *Гений ортопедии*. 2011; (4): 90–96. [Antropova I.P., Shlykov I.L., Kuznetsova N.L. Hemostasis system after the knee endoprosthesis under antithrombotic prevention by Dabigatran direct thrombin inhibitor. *Geniy ortopedii*. 2011; (4): 90–96. (In Russ.)]

21. Головки Л.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Сухорукова Н.В. Тромбогеморрагические осложнения у пациентов после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов на фоне совместной терапии гемостатиками и антикоагулянтами. *Уральский мед. ж.* 2020; (1): 47–52. [Golovko L.S., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Sukhorukova N.V. Thrombohemorrhagic complications among patients after knee and hip arthroplasty on the background of joint therapy with hemostatic and anticoagulants. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; (1): 47–52. (In Russ.)] DOI: 10.25694/URMJ.2020.01.09.

Ассоциация экспрессии pSTAT3, pAKT1 с выживаемостью пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Елена Викторовна Ванеева*, Виталий Анатольевич Росин,
Дмитрий Андреевич Дьяконов, Светлана Валерьевна Самарина

Кировский научно-исследовательский институт гематологии
и переливания крови Федерального медико-биологического
агентства, г. Киров, Россия

Реферат

Цель. Оценить связь изолированной и сочетанной экспрессии pSTAT3, pAKT1 в опухолевых клетках с выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

Методы. В исследование включены 100 пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, находившихся под наблюдением в клинике института с 2010 по 2018 гг. и получавших стандартную полихимиотерапию 1-й линии по схеме R-CHOP. Определение относительного количества экспрессирующих pSTAT3 и pAKT1 опухолевых клеток проведено с помощью иммуногистохимического и морфометрического методов. С помощью ROC-метода оптимальный порог отсечения экспрессии опухолевых клеток для белка pSTAT3 установили на уровне 68%, для pAKT1 — 70%. С учётом этих значений всех пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой разделили на группы с высокой и низкой степенью экспрессии указанных маркёров. В результате группу с гиперэкспрессией pSTAT3 ($\geq 68\%$ опухолевых клеток) составили 53 пациента, с низкой степенью активности pSTAT3 ($< 68\%$ опухолевых клеток) — 47 больных. При корреляционном анализе использовали коэффициент корреляции Спирмена. Общую и бессобытийную выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера с графическим построением соответствующих кривых. Для подтверждения статистической достоверности полученных данных использовали логранговый критерий.

Результаты. 5-летняя общая выживаемость в группе с гиперэкспрессией pSTAT3 составила 55% — против 87% в группе с низким уровнем экспрессии белка ($p=0,015$). Значимые различия установлены при оценке бессобытийной выживаемости: 43% — в случаях с высокой экспрессией pSTAT3, 66% — с низкой ($p=0,011$). Выявлено статистически достоверное значение высокого уровня экспрессии pAKT1 для 5-летней общей и бессобытийной выживаемости ($p < 0,001$ и $p=0,003$). При низком уровне экспрессии pAKT1 общая выживаемость составила 81%, при высоком уровне экспрессии — 43%, бессобытийная — 64 и 41% соответственно. Также было отмечено, что пациенты с сочетанной гиперэкспрессией pAKT1⁺/pSTAT3⁺ характеризовались наиболее низкими показателями общей и бессобытийной выживаемости по сравнению с группой pAKT1⁻/pSTAT3⁻ ($p=0,001$; $p < 0,001$).

Вывод. Биомаркёры pSTAT3 и pAKT1 могут выступать в качестве дополнительных критериев прогноза при диффузной В-крупноклеточной лимфоме.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, pAKT1, pSTAT3, гиперэкспрессия.

Для цитирования: Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А., Самарина С.В. Ассоциация экспрессии pSTAT3, pAKT1 с выживаемостью пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 501–506. DOI: 10.17816/KMJ2020-501.

Association of expression of pSTAT3, pAKT1 with the survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma

E.V. Vaneeva, V.A. Rosin, D.A. Dyakonov, S.V. Samarina

Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency, Kirov, Russia

Abstract

Aim. To assess the relationship between isolated and combined expression of pSTAT3, pAKT1 in tumor cells with the survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Methods. The study included 100 patients with the first diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, observed in the institute's clinic between 2010 and 2018 who received standard first-line R-CHOP (rituximab + cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) chemotherapy. The relative number of expressing pSTAT3 and pAKT1 tumor cells was determined by using immunohistochemical and morphometric methods. The optimal cut-off level of expression on tumor cells estimated by using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for pSTAT3 was 68% and for pAKT1 — 70%. Given these values, all patients with DLBCL were divided into groups with a high and low degree of expression of the biomarkers. As a result, 53 patients were enrolled in the pSTAT3 high expression group ($\geq 68\%$ tumor cells) and 47 patients to the pSTAT3 low expression group ($< 68\%$ tumor cells). Spearman's correlation coefficient was used to examine relationships. Overall survival and event-free survival were estimated by Kaplan–Meier curves. The log-rank test was used for groups comparison.

Results. The five-year overall survival rate in the pSTAT3 high expression group was 55% versus 87% in the low expression group, $p=0.015$. A significant difference was found in the assessment of event-free survival: 43% for the group of pSTAT3 high expression, 66% for the group of low expression, $p=0.011$. A statistically significant value of a high level of pAKT1 expression was revealed for 5-year overall and event-free survival ($p < 0.001$ and $p=0.003$). Overall survival rate was 81% for the pAKT1 low expression group and 43% for the high expression group while event-free survival rate was 64 and 41%, respectively. Also, patients with pAKT1⁺/pSTAT3⁺ (high level) co-expression had extremely low rates of overall and event-free survival rates compared with the pAKT1⁻/pSTAT3⁻ (low level) group ($p=0.001$; $p < 0.001$).

Conclusion. The pSTAT3 and pAKT1 biomarkers can be used as additional prognosis criteria for diffuse large B-cell lymphoma.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, pAKT1, pSTAT3, hyperexpression.

For citation: Vaneeva E.V., Rosin V.A., Dyakonov D.A., Samarina S.V. Association of expression of pSTAT3, pAKT1 with the survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 501–506. DOI: 10.17816/KMJ2020-501.

Актуальность. Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — одна из наиболее распространённых форм агрессивных лимфоидных неоплазий. Эта нозология включает разнородную группу неходжкинских лимфом, различающихся по морфологическим, молекулярно-генетическим и иммунофенотипическим критериям. Заболевание характеризуется вариабельным клиническим течением, ответом на терапию и прогнозом [1,2].

Существующие клинические системы оценки прогноза, такие как международные прогностические индексы, достаточно успешно применяют в клинической практике для ранней стратификации пациентов с ДВККЛ и выбора адекватного терапевтического подхода. Однако у 30–40% больных они не позволяют точно предсказать дальнейшее течение болезни, так как преимущественно опираются на клинические характеристики больных [2–4]. Это определяет необходимость поиска дополнительных молекулярно-биологических факторов прогноза.

Известно, что в патогенез ДВККЛ вовлечено множество патологически активированных сигнальных путей (JAK/STAT3, PI3K/AKT/mTOR и др.). Степень экспрессии ключевых молекул-посредников этих путей влияет на биоло-

гическое поведение неопластических клеток и может определять прогноз заболевания. Кроме того, компоненты различных сигнальных каскадов служат потенциальными мишенями для средств таргетной терапии [5].

Протеин STAT3 — важный участник сигнального пути JAK/STAT3 [6]. Этот белок опосредует экспрессию множества генов в ответ на различные стимулы и таким образом регулирует важные клеточные процессы, включая цикл деления клетки и апоптоз. В некоторых зарубежных работах показано, что гиперэкспрессия данного транскрипционного фактора напрямую связана с активацией пролиферации и злокачественной трансформацией клеток. И напротив, подавление активности гена *STAT3* приводит к остановке клеточного цикла, апоптозу и регрессии опухоли [7].

Сигнальный белок pAKT1 участвует во многих жизненно важных клеточных процессах. В условиях онкогенеза дисрегуляция его экспрессии способствует прогрессированию опухоли, выживанию неопластических клеток и усилению ангиогенеза. Показано, что каскад PI3K/AKT/mTOR конститутивно активирован в 25–50% случаев ДВККЛ [8]. Вместе с тем, прогностическое значение экспрессии pSTAT3, pAKT1 при данной нозологии изучено недоста-

точно. Результаты опубликованных работ противоречивы [9, 10]. В отечественной научной литературе работ по этой теме не обнаружено.

Цель исследования — оценить связь изолированной и сочетанной экспрессии pSTAT3, pAKT1 в опухолевых клетках с выживаемостью больных ДВККЛ.

Материал и методы исследования. В ретроспективное исследование включены 100 больных ДВККЛ, состоявших на учёте в клинике ФГБУН КНИИГ и ПК ФМБА России за период с 2010 по 2018 гг. Критерием включения в исследование был морфологически и иммуногистохимически подтверждённый диагноз ДВККЛ, установленный в соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2017). Все обследуемые получали стандартную терапию 1-й линии по схеме R-СНОР. Медиана возраста больных составила 58 лет (разброс 24–83 года). Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБУН КНИИГ и ПК ФМБА России (протокол №10 от 14.04.2020).

Гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования проводили на архивном материале первичной биопсии лимфатических узлов/опухолевых образований больных ДВККЛ. ИГХ-анализ всем пациентам проводили до начала лечения. Идентификацию pSTAT3- и pAKT1-позитивных опухолевых клеток в биоптатах осуществляли с использованием антител к pSTAT3 (phosphoTyr705, GeneTex), pAKT1 (phosphoSer 473, GeneTex). Морфометрическую оценку относительного содержания опухолевых клеток выполняли визуально способом двойного «слепого» анализа на световом микроскопе AxioScore.A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия). Подсчёт клеток проводили в 10 полях зрения для каждого образца с применением окуляров $\times 10$ и объектива $\times 100$.

Оптимальный порог отсечения для оценки уровня экспрессии белков вычисляли с помощью ROC-анализа. Общую (ОВ) и бессобытийную (БСВ) выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера с графическим построением соответствующих кривых. Вероятность развития неблагоприятного исхода заболевания оценивали по показателю отношения рисков (ОР) с указанием границ 95% доверительного интервала (ДИ). Сравнительный анализ выживаемости проводили с использованием логарифмического рангового критерия (log-rank test). В корреляционном анализе использовали коэффициент корреляции Спирмена (r). Статистическую обработку данных осуществляли

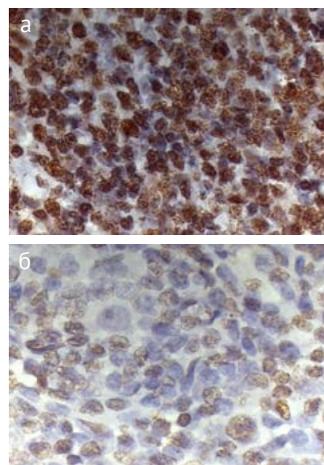


Рис. 1. Лимфатический узел. Иммуногистохимическая окраска опухолевых клеток антителом к pSTAT3: а — уровень ядерной экспрессии pSTAT3 $\geq 68\%$; б — уровень ядерной экспрессии pSTAT3 $< 68\%$, $\times 1000$

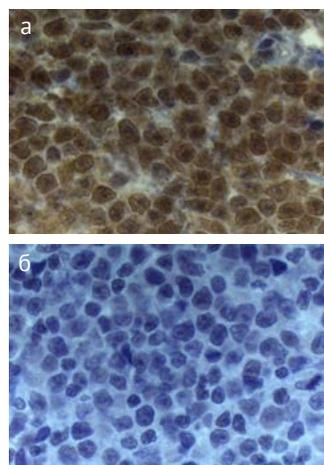


Рис. 2. Лимфатический узел. Иммуногистохимическая окраска опухолевых клеток антителом к pAKT1: а — уровень ядерной экспрессии pAKT1 $\geq 70\%$; б — уровень ядерной экспрессии pAKT1 $< 70\%$, $\times 1000$

с помощью программы SPSS, версия 19.0. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. С помощью ROC-метода оптимальный порог отсечения экспрессии опухолевых клеток для белка pSTAT3 установили на уровне 68%, для pAKT1 — 70%. С учётом этих значений всех пациентов с ДВККЛ разделили на группы с высокой и низкой степенью экспрессии указанных маркёров. В результате группу с гиперэкспрессией pSTAT3 ($\geq 68\%$ опухолевых клеток) составили 53 пациента, с низкой степенью активности pSTAT3 ($< 68\%$ опухолевых клеток) — 47 больных (рис. 1).

Группу с высокой степенью активности pAKT1 ($\geq 70\%$) составили 42 пациента, с низкой ($< 70\%$) — 58 больных (рис. 2).

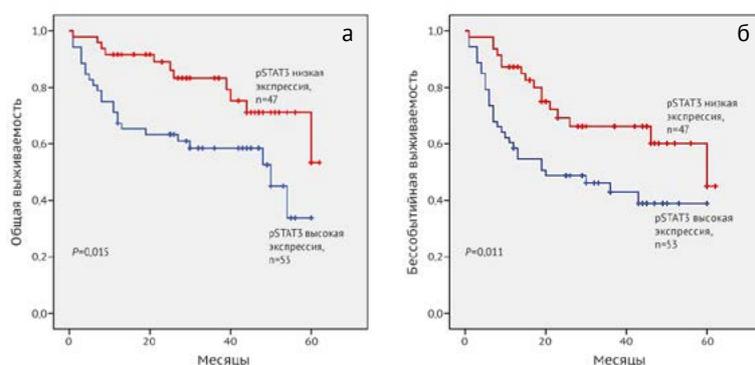


Рис. 3. Общая (а) и бессобытийная (б) выживаемость больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от степени экспрессии pSTAT3

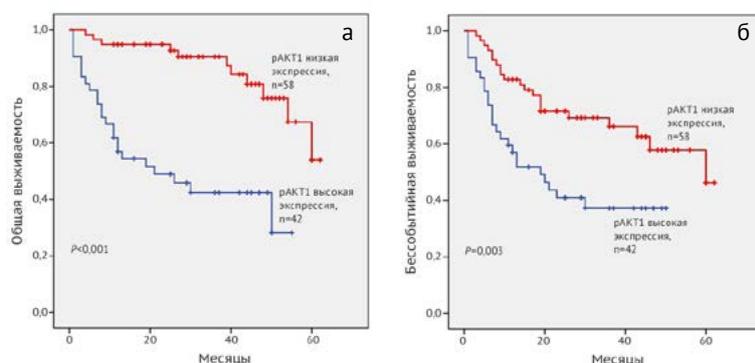


Рис. 4. Общая (а) и бессобытийная (б) выживаемость больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от степени экспрессии pAKT1

Оценены отдалённые результаты терапии больных ДВККЛ (ОВ и БСВ) с учётом разных уровней экспрессии белков pSTAT3, pAKT1. 5-летняя ОВ (рис. 3, а) в группе с гиперэкспрессией pSTAT3 соответствовала 55% (Me=50 мес) против 77% (Me не достигнута) у пациентов с низким уровнем экспрессии белка (ОР=2,3, 95% ДИ 1,16–4,87; $p=0,019$). При анализе БСВ (рис. 3, б) в случаях с высокой экспрессией pSTAT3 она соответствовала 43% (Me=20 мес), с низкой — 66% (Me=60 мес; ОР=2,2, 95% ДИ 1,17–3,96; $p=0,014$).

5-летняя ОВ у пациентов с высокой экспрессией pAKT1 (рис. 4, а) составила 43% (Me=21 мес), у больных с подпороговым уровнем экспрессии этого белка — 81% (Me не достигнута; ОР=5,3, 95% ДИ 2,51–11,25; $p < 0,001$). Такая же закономерность обнаружена при оценке БСВ (рис. 4, б): 41% (Me=19 мес) — в случаях с высокой экспрессией pAKT1, 64% — с низкой (Me=60 мес; ОР=2,3, 95% ДИ 1,31–4,23; $p=0,005$).

В результате проведённого корреляционного анализа установлена умеренная положительная связь ($r=0,368$; $p < 0,01$) между экспрессией

pSTAT3 и pAKT1. В связи с этим представляла интерес оценка влияния сочетанной экспрессии указанных маркёров на ОВ и БСВ больных ДВККЛ (рис. 5).

Приведённые данные свидетельствуют о том, что показатели 5-летней ОВ в группах больных имеют значимые различия ($p=0,001$). Наихудшая ОВ (32%; Me=12 мес; ОР=5,2, 95% ДИ 2,57–10,22; $p=0,001$) отмечена в группе пациентов, опухолевые клетки которых характеризовались одновременной гиперэкспрессией pSTAT3 и pAKT1. И напротив, наиболее высокая ОВ (85%) зарегистрирована у больных с низкой сочетанной экспрессией указанных маркёров. ОВ в группе больных с двойным позитивным статусом экспрессии pSTAT3/pAKT1 также была достоверно ниже аналогичных показателей в группах с изолированной гиперэкспрессией pSTAT3 и pAKT1: 32% против 69 и 72% соответственно ($p=0,001$).

При анализе БСВ также выявлены межгрупповые различия ($p < 0,001$). Этот показатель в группе больных с высокой степенью коэкспрессии опухолевыми клетками pSTAT3 и pAKT1 соответствовал 29% (Me=17 мес) и был

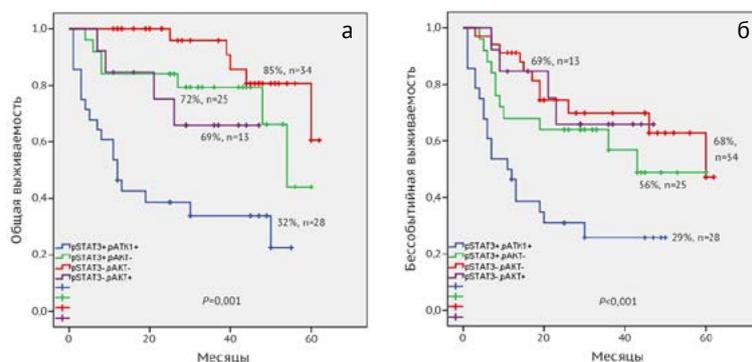


Рис. 5. Общая (а) и бессобытийная (б) выживаемость больных с различным сочетанием экспрессии pSTAT3 и pAKT1

значительно ниже значений БСВ остальных групп (OR=3,2, 95% ДИ 1,81–5,88; $p=0,001$).

Обсуждение. В ходе исследования выявлена ассоциация между степенью экспрессии белков pSTAT3 и pAKT1 в клеточном субстрате опухоли и выживаемостью пациентов с ДВККЛ, получавших стандартную полихимиотерапию 1-й линии. Установлено, что риск возникновения летального исхода был в 2,3 раза выше у больных ДВККЛ с гиперэкспрессией pSTAT3 в опухолевых клетках, чем у пациентов с низкой степенью экспрессии белка. Риск развития заболевания при анализе БСВ был в 2,2 раза выше у больных с высокой степенью экспрессии pSTAT3. Предположительно это связано с тем, что избыточный синтез данного транскрипционного фактора в неопластических клетках конститутивно стимулирует клеточный цикл, что ведёт к прогрессированию опухоли. Полученные нами данные согласуются с результатами отдельных зарубежных исследований, согласно которым бесконтрольная активация сигнального пути JAK/STAT3 коррелирует с низкой ОБ и БСВ пациентов с ДВККЛ [7]. Вместе с тем, некоторые научные работы не подтверждают этот факт [11].

Выявлено, что биомаркер pAKT1 — предиктор низкой выживаемости при ДВККЛ. У больных с надпороговым уровнем экспрессии этого белка ОБ была ниже в 1,9 раза, а риск смерти выше в 5 раз по сравнению с пациентами, имевшими низкую степень экспрессии pAKT1 в опухолевых клетках. Схожая закономерность установлена и в отношении БСВ. Полученные данные согласуются с рядом иностранных работ и подтверждают значимую роль дисрегуляции пути PI3K/AKT/mTOR в патогенезе ДВККЛ [10].

Установлено влияние сочетанной экспрессии pSTAT3 и pAKT1 на прогноз заболевания. У пациентов с одновременной надпороговой

экспрессией белков в опухолевой ткани показатели ОБ и БСВ были в среднем в 1,5 раза ниже, чем в группах больных с изолированной гиперэкспрессией pSTAT3 и pAKT1. Это может указывать на наличие тесной связи в функционировании различных сигнальных путей и существование синергических и модулирующих эффектов в отношении течения заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Надпороговые значения экспрессии pSTAT3 и pAKT ассоциируются с низкой общей и бессобытийной выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

2. Сочетанная гиперэкспрессия pSTAT3 и pAKT в опухолевых клетках диффузной В-крупноклеточной лимфомы значительно увеличивает риск развития неблагоприятного исхода при лечении по протоколу R-CHOP.

3. Биомаркеры pSTAT3 и pAKT можно применять в качестве дополнительных критериев прогноза при диффузной В-крупноклеточной лимфоме.

Участие авторов. В.А.Р. — научное руководство работой, разработка дизайна рукописи и её написание, анализ и интерпретация статистических данных; Е.В.В. — сбор данных, выполнение практической части исследования, анализ и интерпретация статистических данных, написание рукописи; Д.А.Д. — разработка научного направления, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи; С.В.С. — сбор клинических данных по пациентам; И.В.П. — координация работы клиничко-лабораторных подразделений.

Источник финансирования. ФГБУН КНИИГ и ПК ФМБА России (государственная организация).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поддубная И.В. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома. В кн.: *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолиферативных заболеваний*. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: ООО «БукиВеди». 2018; 58–65. [Poddubnaya I.V. Diffuse large B-cell lymphoma. In: *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy*. (Russian clinical recommendations on diagnostics and treatment of lymphoproliferative disorders.) Ed. by I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. M.: ООО “BukiVedi”. 2018; 58–65. (In Russ.)]
2. Sehn L.H., Gascoyne R.D. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*. 2015; 125 (1): 22–32. DOI: 10.1182/blood-2014-05-577189.
3. Расторгуев С.М., Королёва Д.А., Булыгина Е.С. и др. Клиническое и прогностическое значение молекулярных маркеров диффузной В-крупноклеточной лимфомы. *Клин. онкогематол.* 2019; 12 (1): 95–100. [Rastorguev S.M., Koroleva D.A., Bulygina E.S. et al. Clinical and prognostic value of molecular markers of diffuse large B-cell lymphoma. *Clinical oncohematology*. 2019; 12 (1): 95–100. (In Russ.)] DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-1-95-100.
4. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. *Клин. онкогематол.* 2019; 12 (2): 154–164. [Kaplanov K.D., Volkov N.P., Klitochenko T.Yu. Analysis results of the regional registry of patients with diffuse large B-cell lymphoma: risk factors and chemomunotherapy issues. *Clinical oncohematology*. 2019; 12 (2): 154–164. (In Russ.)] DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164.
5. Ling Dong, Huijuan Lv, Wei Li et al. Co-expression of PD-L1 and p-AKT is associated with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma via PD-1/PD-L1 axis activating intracellular AKT/mTOR pathway in tumor cells. *Oncotarget*. 2016; 7 (22): 33 350–33 362. DOI: 10.18632/oncotarget.9061.
6. Rawlings J.S., Rosler K.M., Harrison D.A. The JAK/STAT signaling pathway. *J. Cell Sci.* 2004; 117 (8): 1281–1283. DOI: 10.1242/jcs.00963.
7. Wu Z.L., Song Y.Q., Shi Y.F. et al. High nuclear expressions of STAT3 is associated with unfavorable prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *J. Hematol. Oncol.* 2011; 4: 31. DOI: 10.1186/1756-8722-4-31.
8. Xiaoxiao Wang-Xin Cao, Ruifang Sun. Clinical significance of *PTEN* deletion, mutation, and loss of *PTEN* expression in *de novo* diffuse large B-cell lymphoma. *Neoplasia*. 2018; 20 (6): 574–593. DOI: 10.1016/j.neo.2018.03.002.
9. Courtney K.D., Corcoran R.B., Engelman J.A. The PI3K pathway as drug target in human cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1075–1083. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.3641.
10. Jinfen Wang, Xu-Monette Z.Y., Jabbar K.J. et al. AKT hyperactivation and the potential of AKT-targeted therapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Am. J. Pathol.* 2017; 187 (8): 1700–1716. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.04.009.
11. Chi Young Ok, Xu-Monette Z.Y., Tzankov A. et al. STAT3 expression and clinical implications in *de novo* diffuse large B cell lymphoma: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP consortium program. *Blood*. 2013; 121 (20): 4021–4031. DOI: 10.1182/blood-2012-10-460063.

Endovascular biometrics and engineering

Roman S. Goloshchapov-Aksenov^{1,2*}, Dmitry I. Kicha²

¹Central Clinical Hospital of OJSC "Russian Railways", Moscow, Russia;

²Peoples' Friendship University in Russia, Moscow, Russia

Abstract

Endovascular technology is justifiable in the treatment of most cardiovascular diseases, the possibilities and problems of which are not fully understood.

Aim. To study technical problems in the provision of endovascular care and to develop technological solutions for its improvement based on endovascular biometry.

Methods. For the period 2015–2019 an expert analysis of the results of endovascular treatment of 1546 patients with chronic lower limb ischemia was performed, in which it was not possible to perform lower limb revascularization according to the standard method using a guide catheter, guidewire and balloon catheter. The expert group included 5 interventional radiologists who performed endovascular procedures. The results were assessed by the effectiveness of revascularization using the developed innovative technology from a system of catheters of various diameters and stiffness in comparison with the results of using standard endovascular technique. Calculation of adequate statistical indicators and their reliability were undertaken using Statistica software (version 6.0).

Results. The “critical” and “weak” zones of the vascular bed were identified for the first time to substantiate the development of a technology for safe and effective endovascular revascularization. It has been established that technical difficulties in catheterization of vessels create the prevalence of atherosclerotic lesions and the limited technical capabilities of catheters and guidewires, which are manipulated under the conditions of increasing high friction with the vessel wall caused by tortuosity and atherosclerosis, the presence of “weak” and “critical” zones of the blood vessels, as well as a significant distance from the surgeon's hands to the area of medical manipulation, reaching 130–200 cm. The developed innovative design from the catheter system ensured the effectiveness of endovascular lower limb revascularization in all patients (100%) using the femoral and brachial accesses compare to the standard technique of endovascular care ($p < 0.001$).

Conclusion. Endovascular instruments offered on the domestic market do not guarantee the effective completion of revascularization. The technology of vascular catheterization developed based on endovascular biometry ensures the successful completion of revascularization in 100% of cases.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular disease, endovascular care, endovascular biometrics, endovascular engineering.

For citation: Goloshchapov-Aksenov R.S., Kicha D.I. Endovascular biometrics and engineering. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 507–512. DOI: 10.17816/KMJ2020-507.

Эндоваскулярная биометрия и инженерия

Роман Сергеевич Голощапов-Аксёнов^{1,2}, Дмитрий Иванович Кича²

¹Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Москва, Россия;

²Медицинский институт Российского университета дружбы народов, г. Москва, Россия

Реферат

Эндоваскулярная технология наиболее эффективна и приоритетна при лечении большинства пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но её возможности и проблемы применения ещё до конца не изучены.

Цель. Изучить технические проблемы при оказании эндоваскулярной помощи и разработать технологические решения для её совершенствования на основе эндоваскулярной биометрии.

Методы. За период 2015–2019 гг. проведён экспертный анализ результатов эндоваскулярного лечения 1546 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей, у которых не удалось выполнить ревазуляризацию нижних конечностей по стандартно принятой методике с использованием проводниково-

го катетера, проводника и баллонного катетера. В экспертную группу вошли 5 рентгенэндоваскулярных специалистов, которые выполняли эндоваскулярные процедуры. Результаты оценивали по эффективности реваскуляризации с применением разработанной инновационной технологии из системы катетеров различного диаметра и жёсткости в сравнении с результатами применения стандартной эндоваскулярной техники. Статистическую обработку материала проводили на основе пакета Statistica 6.0 с расчётом адекватных статистических показателей и их достоверности.

Результаты. В работе впервые идентифицированы «критические» и «слабые» зоны сосудистого русла для обоснования разработки технологии безопасной и эффективной эндоваскулярной реваскуляризации. Установлено, что технические сложности при катетеризации сосудов создают распространённость атеросклеротического поражения артерий и ограничение технических возможностей катетеров и проводников, манипуляции которыми осуществляют в условиях возрастающего высокого трения со стенкой сосудов, что вызвано извитостью и атеросклерозом артерий, наличием «слабых» и «критических» зон сосудистого русла, а также значительным расстоянием от рук хирурга до зоны лечебной манипуляции, достигающим 130–200 см. Разработанная инновационная конструкция из системы катетеров обеспечивала эффективность эндоваскулярной реваскуляризации нижних конечностей у 100% больных при использовании бедренного и плечевого доступов, в сравнении с результатами применения стандартной методики эндоваскулярной помощи $p < 0,001$.

Вывод. Предлагаемые на отечественном рынке эндоваскулярные инструменты не гарантируют эффективного завершения реваскуляризации; разработанная на основе эндоваскулярной биометрии технология катетеризации сосудов обеспечивает успешное завершение реваскуляризации в 100% случаев.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, эндоваскулярная помощь, эндоваскулярная биометрия, эндоваскулярная инженерия.

For citation: Голощапов-Аксёнов Р.С., Кича Д.И. Эндоваскулярная биометрия и инженерия. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 507–512. DOI: 10.17816/KMJ2020-507.

Introduction. More than 50 years have passed since the application of the first effective technological solutions for endovascular treatment of atherosclerotic stenosis of blood vessels when in 1964 the radiologist of the University of Oregon (USA) Ch. Dotter and his assistant M. Judkins first performed recanalization of lower limb artery occlusion. For more than 30 years, endovascular technology has been scientifically sound and safe in the treatment of various cardiovascular diseases. Catheters, guidewires, vascular stents, balloons and radiopaque agents have been developed. To safely provide endovascular care, new drugs have been synthesized that reduce the risks of intravascular thrombosis during instrument manipulation in blood vessels and after implantation of vascular stents [1,2].

The progression of arterial atherosclerosis throughout life, increasing prevalence of diabetes among the population, increasing average life expectancy of the population and the number of people aged over 75 are the reasons for increasing the number of patients with diffuse, multilevel stenosis and occlusive vascular lesions, including arteries of vital organs like the heart, brain, kidneys and arteries of extremities, the violation of blood supply of which leads to myocardial infarction, stroke, kidney failure and gangrene of the low extremities. The traditional surgical treatment of patients with advanced atherosclerosis is associated with risks of cardiovascular

complications, and with lesions of small-diameter arteries (less than 2 mm), it is often not effective. The endovascular care is a priority for the treatment of elderly patients who have concomitant diseases that increase the risks of cardiovascular complications, as well as for widespread multilevel stenosis and/or occlusive lesions of limb arteries [3–6].

When providing endovascular care, doctors may encounter difficulties in manipulating catheters, guidewires and delivery systems for balloons and vascular stents, which are due to the significant length of the instruments, pronounced tortuosity and critical atherosclerotic narrowing of blood vessels, the rigidity and fragility of their walls, as well as a significant increase in friction between the surfaces of the instruments and vascular wall. Carrying out an endovascular operation only under visual control on a monitor and the lack of tactile control of successful recanalization of an artery or perforation of its wall requires highly qualified operators and skills.

Unresolved endovascular care tasks may result in negative treatment outcomes consisting in the technical failure to restore blood flow through the target artery or the development of an adverse outcome and a change in treatment strategy in favor of traditional surgery or conservative treatment.

A guiding endovascular catheter is an important instrument whose properties — stiffness, controllability, x-ray contrast, anti-thrombogenicity

of the inner coating, optimal lumen diameter and length should ensure an effective and safe endovascular procedure. The catheters according to the structure of the wall are divided into single-layer and multi-layer. The rigidity, thin-walled and controllability of modern catheters are provided by the multilayer structure. The inner layer is made of a Teflon tube coated with a layer of nylon or dacron, the middle layer is a mesh braid of stainless steel or nylon, the outer one is polyethylene or polyurethane. The outer layer, depending on the modification of the catheter, can be fully or partially coated with a hydrophilic coating to increase sliding and reduce friction with the vessel wall [7].

When performing endovascular procedures, technical difficulties associated with the use of catheters can arise, such as insufficient stiffness, patency and lack of reliable vertical stability of the catheters for manipulation with a conductor, balloon or stent in the affected distal arterial segment. In the available literature, the described technical failures of endovascular care are associated with the complexity of blood vessel lesions, vessel tortuosity, the stiffness of the “tire” of the atherosclerotic plaque, but not with the limited capabilities of modern instruments and physical properties [8,9].

This paper highlights the possible methods and solutions of complex technical problems in performing endovascular lower extremities revascularization procedures, as well as the first description of the “Weak” and “Critical” areas of blood vessels, which create technical difficulties in performing endovascular procedures.

Material and methods. For the period 2015–2019 an expert analysis of the results of the endovascular treatment of 1546 patients with chronic lower limb ischemia who were treated at the Central Clinical Hospital “Russian Railways-Medicine” and could not undergo lower limb revascularization by the standard method using a guide catheter, guidewire and balloon catheter. All patients were divided into 2 groups by access site for catheterization of lower limb arteries: the first group included 933 patients who underwent retrograde puncture and catheterization of the right brachial artery; the second group included 613 patients who underwent retrograde puncture and catheterization of the common femoral artery. The expert group included 5 interventional radiologists who performed endovascular procedures. Puncture and catheterization of arteries were performed by using the method developed and described by S. Seldinger in 1953 [10].

The number of observations to be included in the sample was estimated by the method described in ref [11]. The minimum sample size was 400 people.

Table 1. Characteristics of the patients

Indicators	Femoral access (n=613)	Brachial access (n=933)
Average age	66.1±4.6	68.3±4.4
Number of women in study	18 (2.9%)	24 (2.6%)
Arterial hypertension	613 (100%)	933 (100%)
Type II diabetes	202 (33%)	270 (29%)
A history of smoking	499 (81.4%)	811 (87%)
A history of myocardial infarction	201 (32.7%)	242 (26%)
Chronic renal failure	98 (16%)	93 (1%)
Critical chronic lower limb ischemia	613 (100%)	933 (100%)

Table 1 shows the characteristics of the patients included in the study.

A biometric study of the blood vessels (length) using the marked catheter was performed. Based on biometric data of blood vessels (length), “Weak” and “Critical” areas of blood vessel were described. Those areas may cause technical difficulties in performing endovascular procedures, such as catheter folding into a loop in the vessel lumen and increasing the risk of adverse outcomes — dissection of the wall or arterial luminal thrombosis. The “Critical” zone of a blood vessel is the zone of intimate contact of the endovascular instrument (catheter or guidewire) with the vessel wall, which undergoes the highest friction during manual movement of the instrument forward, backward or during rotation, increasing the risk of arterial dissection. The “Weak” zone of the arterial bed is the zone of lack of contact between the endovascular instrument (catheter or guidewire) and the vessel wall at the branching sites due to its anatomical absence, which helps to reduce the vertical force applied by the catheter and intravascular folding of the instrument into the loop during manipulation but increases the risk of thrombosis.

Based on biometric data of human blood vessels with atherosclerotic lesions, progressive technological solutions were developed by the expert consensus method. The technology improves the design of endovascular guide catheters in vessel tortuosity and increasing friction with the arterial wall, which allows safe and effective passing through the blood vessels and puncturing in the lower extremity arteries through the brachial and femoral access. Also, the solutions create optimal vertical strength of the catheter system for hasty implementation of recanalization of “hard” and extended arterial occlusions.

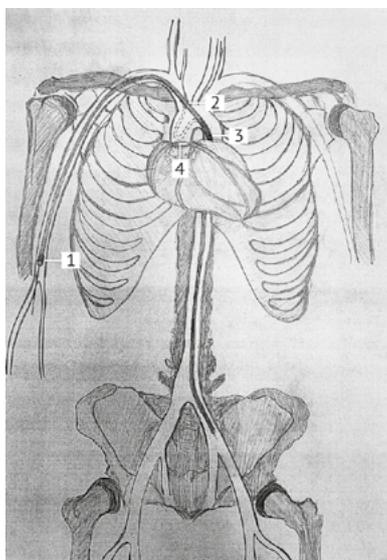


Fig. 1. The scheme of the left common iliac artery catheterization through the right brachial arteria— 1. “Critical” zone in the site where the aortic arch gives rise to the brachiocephalic trunk — 2. “Critical” zone in the site of the transition of the aortic arch into the descending part of the thoracic aorta — 3. A catheter formed in a loop with a diameter of 2.7 mm in the “Weak” zone of transition of the ascending part of the thoracic aorta to the aortic arch, with a diameter of 28 mm — 4

The results were assessed by comparing the effectiveness of revascularization using the developed innovative technology from a system of catheters of various diameters and stiffness and the standard endovascular technique within one group of patients.

We used statistical, mathematical and expert assessment methods in the research. Statistical analysis was performed using Microsoft Office 2013 programs. The statistical method included distribution analysis of attributes and the representativeness error calculated for relative indicators. Calculation of adequate statistical indicators and their reliability were undertaken using Statistica software (version 6.0).

Results. On average, men’s height was 176 ± 7.8 cm (from 161 to 184 cm) and women’s height 169 ± 3.1 cm (from 166 to 172 cm). The average length of the arterial segments from the right brachial artery to the bifurcation of the abdominal aorta was 78 ± 3.2 cm in men and 64 ± 2.2 cm in women, which allows effective catheterization of a 100 cm common iliac artery through the right brachial access using a catheter.

It was found that a guide catheter 100 cm long ensures the successful implementation of recanalization, angioplasty and stenting of the aorto-iliac and iliac-femoral arterial segments in 100% of cases, regardless of the patient’s growth and pathological changes in the blood vessels.

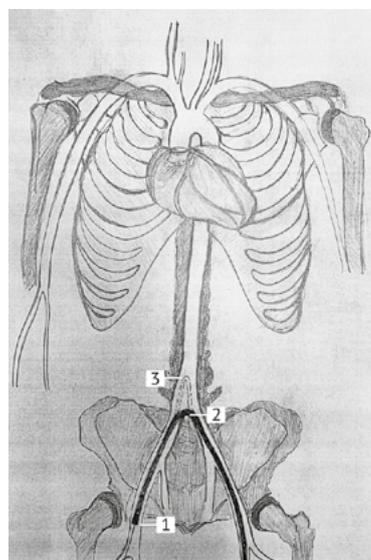


Fig. 2. The scheme of catheterization of arteries of the left lower limb through the right arterial femoral approach — 1. “Critical” zone in the lower wall of the abdominal aortic bifurcation — 2. Catheter formed in a loop with a diameter of 2.7 in the “Weak” zone in the area of bifurcation of the abdominal aorta with a diameter of 19 mm — 3

The effectiveness and safety of manipulations with endovascular guidewires and catheters in the thoracic aorta, abdominal aorta, and lower limb arteries in catheterization through the right brachial arterial access (fig. 1) and contralateral femoral arterial access (fig. 2) in 1546 patients were assessed by experts. Based on the results of this assessment, we introduce the concept of the “Critical” zone of the blood vessel. The small diameter of the coronary and tibial arteries (2–4 mm), locally sited atherosclerotic plaque, luminal narrowing, common atherosclerotic stenosis, the spastic response of the vascular wall to the presence of a catheter or guidewire inside the vessel make it difficult to move the instruments inside the vessels. On the other hand, the large diameter of the aorta or other vessels (12–30 mm) relative to the diameter of the catheter or conductor advanced along it (0.2–2.7 mm) creates the possibility of folding the catheter and guidewire inside the vessel into a loop and disrupts the manual management and functions. The dividing the blood vessels into branches is also the reason for the loop deformation of long flexible equipment for endovascular care.

The established “Weak” and “Critical” zones of blood vessels exist in all the people with normal anatomy of the location of the heart and arteries. Studies have shown that a significant difference in the diameters of the vessel and single-layer or multi-layer catheters (more than 5 times) creates



Fig. 3. Computer angiogram of the arteries of the lower extremities of a patient with chronic critical ischemia of the left lower limb. Stenosis of the left common iliac artery 80% (1), left external iliac artery 95% (2), left superficial femoral artery 95% (3) and proximal occlusion of the tibial and fibular arteries (4), stenosis of the proximal right common iliac artery 70% (5)

the conditions for their loop deformation inside the vascular space and the violation of its functions and properties.

It is important to remember that arterial hypertension, atherosclerosis, and injuries can affect the anatomy of the vessels and lead to pronounced tortuosity and angulation of the arteries. This makes it difficult to advance catheters and guidewires along vessels during the endovascular care and require the use of assistive devices or engineering solutions to effectively complete and complete operations.

Figure 3 shows a computer angiogram of the lower extremities arteries from patients with chronic critical ischemia of the left lower extremities, caused by atherosclerotic stenosis of the left common iliac artery 80% (1), left external iliac artery 95% (2), left superficial femoral artery 95% (3) and proximal occlusion of the tibial and fibular arteries (4). The patient also revealed a narrowing of the proximal right common iliac artery 70% (5).

For the effective treatment of critical ischemia, endovascular revascularization of the left lower limb (angioplasty of the left iliac, superficial femoral and tibial arteries) was chosen. The patient's height was 184 cm. To perform complete revascularization of the left lower limb, the right common femoral artery was punctured and catheterized. For safe contralateral catheterization of the left lower extremity arteries and prevention of dissection of

the wall of an acute angle (60°) of abdominal bifurcation of the aortic section, an unreinforced single-layer conductor catheter introducer with a diameter of 6 French was selected.

The use of a relatively soft and flexible single-layer catheter ensured the safety of its movement through atherosclerotic altered vessels but reduced the efficiency of the process. We were not able to catheterize through the narrowed segments of the arteries of the aorta-femoral segment on the left despite the already installed guidewire 0.035 inches in the lumen of the left superficial femoral artery.

To safely and efficiently advance the catheter forward, as well as to create a reliable structure when performing arterial recanalization with minimal risk of a folding catheter in the "Weak" aortic zone, we propose the creation of an engineering structure that includes several catheters of various modifications of different diameters inserted into each other.

The proposed bioengineered design, including a single-layer polyethylene catheter introducer 6 French 45 cm length (2), a conductive multilayer thin-walled reinforced catheter 6 French 100 cm length (3), a Y-connector (4) and an unreinforced multilayer catheter with a hydrophilic coating 5 French 125 cm length (5), is shown in fig. 4. The catheter system is installed in the lumen of blood vessels along the guidewire with a diameter of 0.035 inches (6).

The system algorithm is the sequential advancement of catheters along the guidewire to the zone of vascular injury and angioplasty of the narrowed segment. Firstly, the smallest diameter catheter with a hydrophilic coating is inserted, which reinforces the conductor system to advance larger diameter catheters. Then a multilayer guide catheter moves along it and at the end, a guide catheter introducer. The creation of a multilayer catheter structure contributed to the successful completion of the endovascular procedure.

The results of endovascular care for 1546 patients with critical lower limb ischemia and adherence to the algorithm and technique for arterial cannulation showed the reliable safety of modern catheters and guides when using both femoral and brachial accesses.

There were no complications associated with "Critical" areas of blood vessels, such as dissection of the vessel wall, separation of atherosclerotic plaques by the tip of catheters, and embolization of the femoral, popliteal, or tibial arteries. The use of the technology for vascular catheterization using a design of catheters of various modifications ensured the reliability of the system in blood vessels, resistance to folding in "Weak" zones and contributed to the successful revascularization in all



Fig. 4. A bioengineered design of three catheters of various modifications, diameters and lengths, mounted in each other and a Y-connector and a guide for safe and effective advancement through the atherosclerotic vascular bed, tortuosity and angulation of arteries: 1 — the site of puncture and catheterization of the right common femoral artery; 2 — single-layer polyethylene catheter-introducer 6 French sheath 45 cm length; 3 — conductive multilayer thin-walled reinforced catheter 6 French sheath 100 cm length; 4 — Y-connector; 5 — non-reinforced multilayer catheter with hydrophilic coating 5 French 125 cm length; 6 — metal guidewire (diameter 0.035 inches)

patients (100%) of cases in comparison with the results of applying the standard endovascular care technique ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS

1. Endovascular instruments offered on the domestic market do not guarantee the effective completion of revascularization. The technology of vascular catheterization developed by the authors of the article based on endovascular biometry ensures the successful completion of revascularization in 100% of cases.

2. Engineering developments and the introduction into practice of technically perfect medical instruments of greater length will provide an opportunity for more frequent use of the right brachial artery access for endovascular revascularization of the lower extremities, which is safer than the femoral access.

Author contributions. D.I.K. supervised and coordinated the project, interpreted the results; R.S.G.-A. devised the main conceptual ideas, systematized and evaluated analysis results.

Financing. The study did not have sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Dotter Ch., Judkins M. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. *Circulation*. 1964; 30 (5): 654–670. DOI: 10.1161/01.CIR.30.5.654.

2. Maingard J., Kok H., Ranatunga D. et al. The future of interventional and neurointerventional radiology: lessons of the past. *Brit. J. Radiol*. 2017; 90 (1080): 1–9. DOI: 10.1259/bjr.20170473.

3. Bradbury A.W. Bypass versus angioplasty in severe ischemia of the leg (BASIL) Trial: What are its implications? *Sem. Vasc. Surg.* 2009; 22 (4): 267–274. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2009.10.010.

4. Asadi H., Lee R., Sheehan M. et al. Endovascular therapy research in lower limb peripheral arterial disease published over a 5-year period: who is publishing and where? *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. 2017; 40: 343–350. DOI: 10.1007/s00270-016-1504-1.

5. Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C. et al. AHA/ACC Lower Extremity PAD Guideline: Executive summary. *Circulation*. 2017; 135 (12): 686–725. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000470.

6. Dieter R.S. *Principles of endovascular treatment of critical limb ischemia*. *Critical limb ischemia*. Springer, Cham. 2017; 373–386. DOI: 10.1007/978-3-319-31991-9_34.

7. Sarkar K., Sharma S., Kini A. Catheter selection for coronary angiography and intervention in anomalous right coronary arteries. *J. Interv. Cardiol*. 2009; 22 (3): 234–239. DOI: 10.1111/j.1540-8183.2009.00463.x.

8. Lessne M., Holly B., Huang S., Kim Ch. Diagnosis and management of hemorrhagic complications of interventional radiology procedures. *Semin. Intervent. Radiol*. 2015; 32 (2): 89–97. DOI: 10.1055/s-0035-1549373.

9. Inagaki E., Farber A., Kalish J. et al. Outcomes of peripheral vascular interventions in select patients with lower extremity acute limb ischemia. *J. Am. Heart Assoc*. 2018; 7: 1–10; e004782. DOI: 10.1161/JAHA.116.004782.

10. Seldinger S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta. Radiol*. 1953; 39: 368–376. DOI: 10.3109/00016925309136722.

11. Merkov A.M., Polyakov L.E. *Sanitary statistics (a manual for doctors)*. M.: Medicine. 1974; 384 p. (In Russ.)

Микогенная контаминация жилых помещений как фактор биологического риска

Елена Владимировна Халдеева^{1*}, Надежда Ивановна Глушко¹,
Светлана Анатольевна Лисовская^{1,2}, Вениамин Романович Паршаков¹,
Гульназ Гумяровна Хайдарова¹

¹Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии Роспотребнадзора, г. Казань, Россия;
²Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Оценка уровня микогенной контаминации и видового состава грибковой микробиоты жилых помещений г. Казани.

Методы. Проведено микологическое исследование 90 проб воздуха, а также 60 образцов из очагов грибкового биоповреждения, отобранных в жилых помещениях г. Казани, с использованием культуральных и микроскопических методов.

Результаты. Присутствие грибов-микроскопических форм выявлено в 90% проб воздуха и 100% проб из очагов биоповреждения. Отмечено большее видовое разнообразие грибов в очагах по сравнению с пробами воздуха. Количество грибов в воздухе жилых помещений варьировало от 8 до 360 КОЕ/м³. Анализ видового состава грибковой микробиоты в очагах биоповреждения показал, что на поверхности очагов биоповреждения чаще присутствует контаминация неприхотливыми и способными к росту при различном уровне влажности видами грибов (*Penicillium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Rhizopus stolonifer*). Возникающий грибковый налёт может создавать благоприятные условия для обитания более агрессивных грибов, активно повреждающих материалы (*Chaetomium spp.*, *Acremonium spp.*, *Aureobasidium spp.*). Отмечена широкая распространённость в воздухе жилых помещений аллергенных грибов, а также потенциально патогенных и токсинообразующих видов, что может быть фактором риска для здоровья людей. Количественная оценка микробиоты воздуха позволила охарактеризовать уровень выявленной микогенной контаминации как умеренный.

Вывод. Подтверждено присутствие в очагах биоповреждения потенциально патогенных, аллергенных и обладающих выраженными биоразрушающими свойствами видов грибов, а также взаимосвязь микогенной контаминации воздуха и распространения грибов в помещениях, что подтверждает необходимость предупреждения грибкового биоповреждения и контроля качества воздуха в помещениях.

Ключевые слова: микогенная контаминация, грибы-микроскопические формы, микробиота, грибы-биодеструкторы, биоповреждение.

Для цитирования: Халдеева Е.В., Глушко Н.И., Лисовская С.А. и др. Микогенная контаминация жилых помещений как фактор биологического риска. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 513–518. DOI: 10.17816/KMJ2020-513.

Indoor fungal contamination as a biological risk factor

E.V. Khaldeeva¹, N.I. Glushko¹, S.A. Lisovskaya^{1,2}, V.R. Parshakov¹, G.G. Khaidarova¹

¹Kazan Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To assess the degree of fungal contamination and the species composition of the fungal microbiota of residential apartments in Kazan

Methods. A mycological study of 90 air samples and 60 samples from sites of fungal biodeterioration from the residential buildings of Kazan was carried out using cultural and microscopic methods.

Results. The presence of micromycetes fungi were detected in 90% of air samples and 100% of samples from sites of biodeterioration. Higher fungal species diversity was noted in the sites, compared with air samples. Fungal concentrations in indoor air varied between 8 and 360 CFU/m³. Fungal community composition analysis of the sites of biodeterioration showed that the surfaces were more frequently contaminated by undemanding and capable of growth at different moisture levels fungal species (*Penicillium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Rhizopus stolonifer*). The resulting fungal plaque can create conditions favorable for aggressive fungal species that actively damage materials (*Chaetomium spp.*, *Acremonium spp.*, *Aureobasidium spp.*). Allergenic fungi, as well as potentially pathogenic and toxin-forming species, were widespread in the air that can be a health risk factor. A quantitative assessment of air mycobiota indicated the moderate level of fungal contamination.

Conclusion. The presence of potentially pathogenic, allergenic and biodegradable fungal species in the sites of biodeterioration has been confirmed, as well as the relationship between airborne fungal contamination and the spread of fungi in indoors, confirming the need to prevent fungal biodeterioration and control indoor air quality.

Keywords: fungal contamination, micromycetes, mycobiota, biodestructive fungi, biodeterioration.

For citation: Khaldeeva E.V., Glushko N.I., Lisovskaya S.A. et al. Indoor fungal contamination as a biological risk factor. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 513–518. DOI: 10.17816/KMJ2020-513.

Актуальность. Микогенная контаминация современной городской среды — распространение микроскопических грибов в окружающем человека пространстве — в последние годы становится важным фактором биологического риска. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, воздействие микробиологических загрязнителей, в частности грибов, может способствовать возникновению широкого спектра нарушений здоровья, в том числе респираторных расстройств, астмы, аллергии, а также других патологических реакций со стороны иммунной системы [1].

Микроскопические грибы (микромикеты), естественным резервуаром которых служит почва, постоянно и повсеместно присутствуют в среде обитания человека [2]. Они находятся на поверхности различных сооружений, колонизируют сельскохозяйственную продукцию, фармацевтические и косметические средства, их споры хорошо переносятся воздушными потоками, попадая в организм человека в процессе дыхания. При этом грибы могут обладать опасными для здоровья человека свойствами. Наиболее значимы в этом плане грибы, обладающие патогенными, токсичными и аллергенными свойствами [2–4]. В то же время многие виды грибов обладают всеми перечисленными свойствами и, помимо этого, способны колонизировать и усваивать различные субстраты, вызывая их биодеградацию. Такие процессы, получившие название грибковой биодеградации, не только наносят значительный ущерб экономике, но и способны существенно повлиять на здоровье человека.

Важный фактор биологического риска — комплексный характер воздействия спор грибов и их метаболитов, способствующий возникновению и усугублению, прежде всего, респираторных

симптомов и микоаллергозов [1,5]. В то же время длительное воздействие даже низких концентраций микотоксинов и других метаболитов грибов может приводить к появлению системных нарушений, в том числе со стороны репродуктивной системы [6], а также, возможно, оказывать цитотоксическое и нейротоксическое действие [7,8].

Помимо этого, контаминация воздуха спорами грибов и вероятность контакта с микромикетами увеличивают риск возникновения грибковых инфекций, особенно у людей с нарушениями иммунной системы и групп населения, характеризующихся повышенной уязвимостью по причине состояния здоровья или возраста [9]. В связи с этим исследования, посвящённые изучению микогенной контаминации, остаются весьма актуальными [10–13].

В условиях современной городской среды, когда человек до 80–100% времени находится в помещениях, наиболее остра проблема микогенной контаминации воздуха [11–13]. Её источниками могут быть не только загрязнённый спорами грибов атмосферный воздух, но и системы вентиляции и кондиционирования, а также присутствующие в помещениях очаги грибковой биодеградации [1,5,13].

Цель. В связи с этим целью настоящей работы стала оценка уровня микогенной контаминации и видового состава грибковой микробиоты жилых помещений г. Казани.

Материал и методы исследования. Обследовано 30 жилых помещений, в которых произведён отбор 90 проб воздуха. Обследованные жилые помещения расположены в кирпичных (33,3%, n=10), панельных (60%, n=18) и монолитно-кирпичных (6,7%, n=2) зданиях, построенных в 2000–2018 гг. На верхних этажах расположено 11 (36,7%) квартир, на сред-

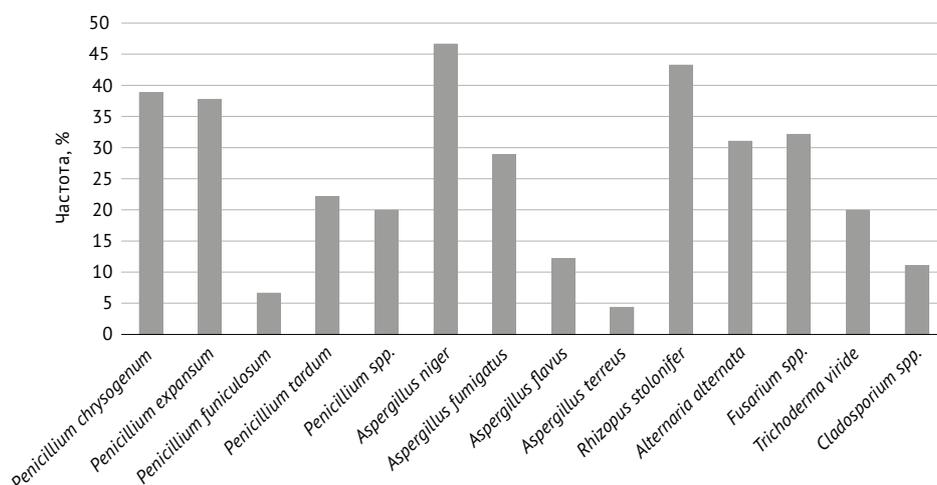


Рис. 1. Частота грибов-микроспоров в воздухе жилых помещений г. Казани (% общего числа проб воздуха)

них — 13 (43,3%), на первом — 6 (20%) квартир. Отбор проб проводили седиментационным и аспирационным методами с помощью пробоотборника ПУ-1Б на среды Сабуро и Чапека–Докса, объём пробы 250 л.

Параллельно осуществляли визуальную оценку наличия очагов грибкового биоповреждения и отбор проб из них методом мазков и соскобов. Проведён отбор 60 проб. Выполнено культуральное исследование всех отобранных образцов. Посев образцов проводили на среду Сабуро. Культивировали при 28 ± 2 °C в течение 7–16 сут. Идентификацию грибов проводили классическими методами по культурально-морфологическим признакам [14, 15].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office, определены средние величины (M), стандартная ошибка средней (m). Для оценки распространённости микроорганизмов в исследуемых пробах рассчитана частота микроорганизмов (P), — отношение положительных на содержание данного вида микроорганизма проб к общему числу исследованных проб, выраженное в процентах.

Результаты и их обсуждение. В результате проведённых исследований проб воздуха присутствие грибов-микроспоров выявлено во всех обследованных жилых помещениях. Общее число положительных проб — 81 (90%). Анализ видового состава показал преобладание в воздухе квартир различных представителей родов *Penicillium* и *Aspergillus*, а также *Rhizopus stolonifer*, *Alternaria alternata* и *Fusarium spp.* (рис. 1). При этом в большинстве проб (83,3%, n=75) отмечено присутствие смешанной микро-

биоты, включавшей представителей нескольких родов либо нескольких видов одного рода. Следует отметить, что большинство выявленных видов грибов обладает выраженными аллергенными свойствами, способствуя развитию микоаллергозов [16, 17].

Количество грибов в воздухе жилых помещений варьировало от 8 до 360 колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 м^3 , что не превышает значения, которые рекомендуют рассматривать в качестве порога условной нормы ($500 \text{ КОЕ}/\text{м}^3$) [1]. В то же время отмечено, что в помещениях с очагами грибкового биоповреждения большой площади количество грибов в воздухе в среднем было выше, чем в помещениях с локальными ограниченными очагами (252 ± 36 и $184 \pm 29 \text{ КОЕ}/\text{м}^3$ соответственно).

Высокая частота выявления в воздухе аллергенных видов грибов свидетельствует о наличии потенциального риска для здоровья людей, длительное время пребывающих в данных помещениях. Помимо этого, виды *A. flavus*, *A. fumigatus* и некоторые виды *Fusarium spp.* обладают токсикообразующими свойствами [3], что также может способствовать снижению качества воздуха.

Анализ результатов исследования проб из очагов биоповреждения подтвердил присутствие грибов в 100% случаев. Видовой состав грибов, выявленных в очагах, был значительно шире, чем в пробах воздуха, и заметно отличался от него (рис. 2).

Анализ видового состава грибковой микробиоты в очагах биоповреждения показал, что наиболее часто на поверхности очагов биоповреждения присутствует контаминация неприхотливыми и способными к росту при

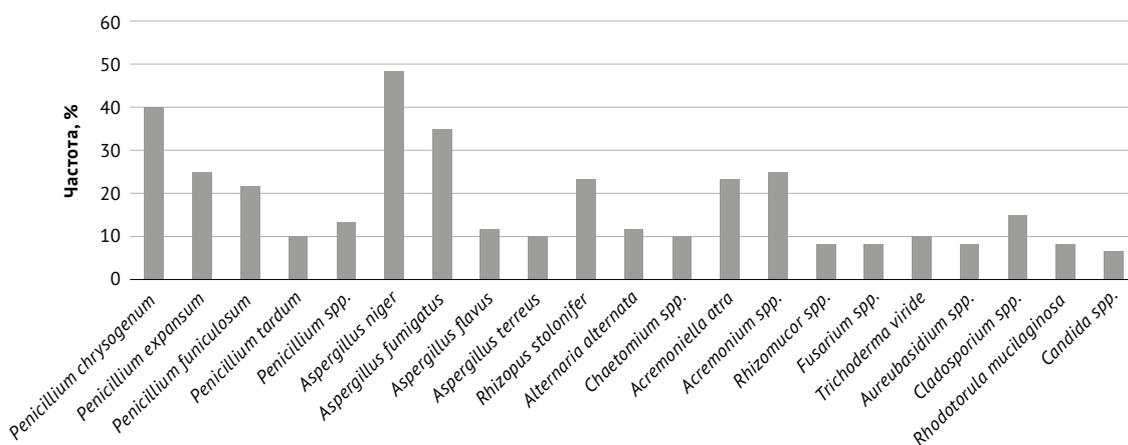


Рис. 2. Частота грибов-микромикетов в очагах биоповреждения в жилых помещениях г. Казани (% общего числа проб из очагов)

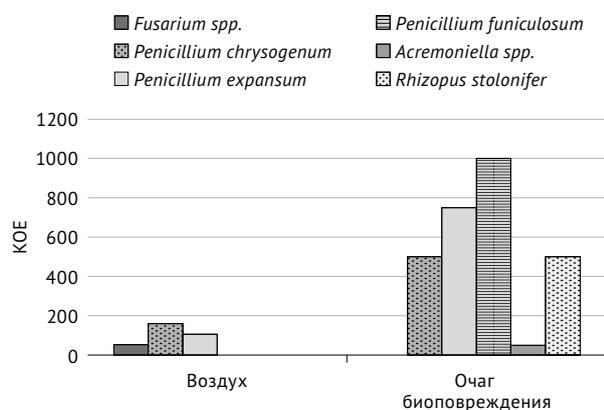


Рис. 3. Сопоставление качественного и количественного состава микобиоты воздуха (КОЕ/м³) и очага биоповреждения (КОЕ/дм²); КОЕ — колониобразующие единицы



Рис. 4. Локализация очагов грибкового биоповреждения (% количества обследованных помещений)

различном уровне влажности видами грибов (*Penicillium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Rhizopus stolonifer*). Возникающий грибковый налёт может создавать благоприятные условия для обитания более агрессивных грибов, активно повреждающих материалы (*Chaetomium spp.*, *Acremonium spp.*, *Aureobasidium spp.*) [18].

Формирующийся в этих условиях очаг грибковой биодеструкции характеризуется широким спектром видового состава микобиоты, включающим представителей различных родов. В составе выявляемых на поверхности очагов биоповреждения микстов наряду с активными биодеструкторами отмечали присутствие видов, аналогичных пробам воздуха. Типичное соотношение состава микобиоты воздуха и очага биоповреждения представлено на рис.3. Выявление в помещениях с обширными очагами грибкового биоповреждения более высокой (в среднем в 1,4 раза) микогенной контаминации воздуха и присутствие на визуально благополучных участках стен в обследованных помещениях тех же видов грибов,

что и в воздухе, даёт основание предположить связь микогенной контаминации воздуха и распространения грибов в помещениях.

Согласно литературным данным, факторы, способствующие развитию очагов грибкового биоповреждения в жилых помещениях, — повышенная влажность, ограниченный воздухообмен, а также нарушение теплоизоляции. В нашем исследовании чаще всего очаги биоповреждения локализовались на откосах окон, внешних стенах, а также потолках квартир, расположенных на верхних этажах (рис.4). В ряде случаев возникновение очагов биоповреждения было обусловлено авариями систем теплоснабжения, водопроводных или канализационных сетей.

ВЫВОДЫ

1. Проведённые исследования подтвердили присутствие грибов-микромикетов в воздухе всех обследованных жилых помещений

с преобладанием видов, имеющих аллергенные свойства. Количественная оценка микобиоты воздуха позволила охарактеризовать уровень выявленной микогенной контаминации как умеренный.

2. Выявлено большое видовое разнообразие микобиоты в очагах биоповреждения, в том числе присутствие потенциально патогенных и аллергенных видов грибов. Подтверждено присутствие в очагах биоповреждения видов, обладающих выраженными биоразрушающими свойствами, а также видов, аналогичных составу микобиоты воздуха. При этом в помещениях с большими по площади очагами биоповреждения отмечали большее количество грибов в воздухе.

Участие авторов. Е.В.Х. — анализ и обработка результатов, написание статьи, руководитель работы; Н.И.Г. и С.А.Л. — проведение исследований, анализ результатов; В.Р.П. и Г.Г.Х. — сбор материала, проведение исследований.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации ВОЗ по качеству воздуха в помещениях: сырость и плесень. Копенгаген. 2009 (пер. рус. 2014). <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2009/who-guidelines-for-indoor-air-quality-dampness-and-mould.-executive-summary/who-guidelines-for-indoor-air-quality-dampness-and-mould> (дата обращения: 06.05.2020). [WHO guidelines for indoor air quality: dampness and mould. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2009. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2009/who-guidelines-for-indoor-air-quality-dampness-and-mould.-executive-summary/who-guidelines-for-indoor-air-quality-dampness-and-mould> (access date: 06.05.2020).]
2. Марфенина О.Е., Фомичёва Г.М. Потенциальные патогенные мицелиальные грибы в среде обитания человека. Современные тенденции. В кн.: *Успехи медицинской микологии*. Т. 1. М.: Национальная академия микологии. 2007; 235–266. [Marfenina O.E., Fomicheva G.M. Potensial'nyye patogennyye mitselial'nyye griby v srede obitaniya cheloveka. Sovremennyye tendentsii. (Potential pathogenic mycelial fungi in the human environment. Modern tendencies.) In: *Uspekhi medicinskoj mikologii*. Vol. 1. M.: Natsional'naya akademiya mikologii. 2007; 235–266. (In Russ.)]
3. Васильева Н.В., Елинов Н.П. *Микроорганизмы-контаминанты и патогены-индукторы процессов старения больничных зданий и помещений медицинского назначения, а также возбудители некоторых заболеваний людей*. СПб.: Коста. 2009; 224 с. [Vasil'yeva N.V., Elinov N.P. *Mikroorganizmy-kontaminanty i patogeny-induktory protsessov stareniya bol'nichnykh zdaniy i pomeshcheniy meditsinskogo naznacheniya, a takzhe vozбудители некоторых заболеваний людей*. (Microorganisms-contaminants and pathogens-inducers of the aging processes of hospital buildings and medical facilities, as well as pathogens of certain human diseases.) SPb.: Kosta. 2009; 224 p. (In Russ.)]
4. Старцев С.А., Антонов В.Б., Беляков Н.А. и др. *Биоповреждения больничных зданий и их влияние на здоровье человека*. Под ред. А.П. Щербо, В.Б. Антонова. СПб.: МАПО. 2008; 232 с. [Startsev S.A., Antonov V.B., Belyakov N.A. et al. *Biopovrezhdeniye bol'nichnykh zdaniy i ikh vliyaniye na zdorovye cheloveka*. (Biodamage hospital building and their impact on human health.) SPb.: MAPO. 2008; 232 p. (In Russ.)]
5. Богомолова Е.В., Уханова О.П., Санеева И.В. Микологические факторы риска в городской среде. *Известия Самарского научного центра РАН*. 2016; 18 (2–3): 637–641. [Bogomolova E.V., Ukhanova O.P., Saneeva I.V. Mycological risk factors in the urban environment. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2016; 18 (2–3): 637–641. (In Russ.)]
6. Lottrup G., Andersson A.-M., Leffers H. et al. Possible impact of phthalates on infant reproductive health. *Int. J. Andrology*. 2006; 29 (1): 172–180. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00642.x.
7. Kuhn D.M., Ghannoum M.A. Indoor mold, toxigenic fungi, and *Stachybotrys chartarum*: Infectious disease perspective. *Clin. Microbiol. Rev.* 2003; 16 (1): 144–172. DOI: 10.1128/CMR.16.1.144-172.2003.
8. Boutin-Forzano S., Kadouch-Charpin C., Ham-mou Y. et al. Indoor molds, mycotoxins and health. *Environnement, Risques et Sante*. 2006; 5: 383–389.
9. Антонов В.Б. Антропогенно-очаговые болезни жителей большого города. *Ж. инфектологии*. 2009; 1 (2–3): 7–12. [Antonov V.B. Antropogenic-hearth illness of habitants of large city. *Journal infectology*. 2009; 1 (2–3): 7–12. (In Russ.)]
10. Губернский Ю.Д., Беляева Н.Н., Калинина Н.В. и др. К вопросу распространения и гигиенического нормирования грибкового загрязнения воздушной среды жилых и общественных зданий. *Гигиена и санитария*. 2013; (5): 98–104. [Gubernskiy Yu.D., Belyaeva N.N., Kalinina N.V. et al. On the question of occurrence and the problem of hygiene rating of fungal air pollution of the environment of residential and public buildings. *Gigiyena i sanitariya*. 2013; (5): 98–104. (In Russ.)]
11. Жебрак И.С., Манафова А.М. Сезонная динамика и дифференциация аэромикоты помещений учреждения образования (г. Гродно, Беларусь). *Социал.-экол. технол.* 2018; (1): 88–111. [Zhebrak I.S., Manafova A.M. Seasonal dynamics and differentiation of aer mikota premises of the educational institution (Grodno, Belarus). *Sotsial'no-ekologicheskkiye tekhnologii*. 2018; (1): 88–111. (In Russ.)] DOI: 10.31862/2500-2966-2018-1-88-111.
12. Кирцидели И.Ю., Власов Д.Ю., Крыленков В.А. и др. Сравнительное исследование аэромикоты арктических станций по Северному морскому пути. *Экология человека*. 2018; (4): 16–21. [Kirtsideli I.Yu., Vlasov D.Yu., Krylenkov V.A. et al. Comparative study of airborne fungi at Arctic stations near water area of the Northern Sea Route. *Ekologiya cheloveka*. 2018; (4): 16–21. (In Russ.)]
13. Prussin A.J. II, Marr L.C. Sources of airborne microorganisms in the built environment. *Microbiome*. 2015; 3: 78. DOI: 10.1186/s40168-015-0144-z.
14. Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. *Определитель патогенных и условно-патогенных грибов*. Пер. с англ. М.: Мир. 2001; 468 с. [Sutton D.A., Fother-

gill A.W., Rinaldi M.G. *Opredeletel' patogennykh i uslovo-patogennykh gribov.* (Guide to clinically significant fungi.) М.: Mir. 2001; 468 p. (In Russ.)]

15. Лугаускас А.Ю., Микульскене А.И., Шляужене Д.Ю. *Каталог микромицетов-биодеструкторов полимерных материалов.* М.: Наука. 1987; 340 с. [Lugauskas A.Yu., Mikulskine A.I., Shlyauzhene D.Yu. *Katalog mikromitsetov — biodestruktorov polimernykh materialov.* (Catalog of micromycetes — biodestructors polymeric materials.) М.: Nauka. 1987; 349 p. (In Russ.)]

16. Царёв С.В. Аллергия к грибам: особенности клинических проявлений и диагностики. *Астма и аллергия.* 2015; (3): 3–7. [Tsarev S.V. Fungal allergy: features of clinical manifestations and diagnosis. *Astma i allergiya.* 2015; (3): 3–7. (In Russ.)]

17. Антонов В.Б. Микогенные аллергии в городской экосистеме: эпидемиология, клиника, лечение. *Вестн. Санкт-Петербургской мед. академии последипломного образования.* 2010; 2 (4): 77–81. [Antonov V.B. Mycogenous allergies in the urban ecosystem: epidemiology, medical clinic, therapy. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii poslediplomnogo obrazovaniya.* 2010; 2 (4): 77–81. (In Russ.)]

18. Старцев С.А. Проблемы обследования строительных конструкций, имеющих признаки биоповреждения. *Инженерно-строительн. ж.* 2010; (7): 41–46. [Starcev S.A. Problems of inspection of building structures with signs of biodeterioration. *Magazine of civil engineering.* 2010; (7): 41–46. (In Russ.)]

Особенности внутривольного строения грудоспинального нерва в аспекте восстановления афферентной иннервации при реконструкции груди

Николай Станиславович Горбунов^{1,2}, Кристина Владимировна Кобер^{1*},
Эдуард Вильямович Каспаров², Екатерина Николаевна Протасюк¹

¹Красноярский государственный медицинский университет
им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия;

²Научно-исследовательский институт медицинских проблем
Севера, г. Красноярск, Россия

Реферат

Цель. Изучение анатомо-топографических особенностей и внутривольного строения грудоспинального нерва в составе плечевого сплетения.

Методы. Исследование проведено на препаратах плечевого сплетения 80 трупов мужского и женского пола. Анатомическое препарирование плечевого сплетения проводили с послынным выделением коротких и длинных ветвей, вторичных пучков, первичных стволов, спинномозговых нервов, передних и задних корешков спинного мозга. Исследовали угол наклона от места формирования грудоспинального нерва, топографию на протяжении и после вхождения в широчайшую мышцу спины. Проводили измерение длины и толщины грудоспинального нерва, в том числе внутримышечной и внутримышечной частей. После выделения и фиксации препаратов при помощи микрохирургических инструментов и бинокулярной лупы осуществляли внутривольное препарирование грудоспинального нерва на всём протяжении плечевого сплетения.

Результаты. Длина грудоспинального нерва состоит из внутримышечной и внутримышечной частей и составляет 17,9 см, из них внутримышечная часть занимает три четверти всей длины нерва. При внутривольном препарировании выявлено, что грудоспинальный нерв состоит из 1–4 пучков нервных волокон, и наиболее часто, в 46,2% случаев формирование грудоспинального нерва происходит из одного спинномозгового нерва C₇. Установлено наличие двигательной и чувствительной порций нервных волокон в грудоспинальном нерве. В 90,2% случаев двигательная порция расположена в заднелатеральной части нерва, а чувствительная — в переднемедиальной. В большинстве случаев формирование чувствительного и двигательного пучков происходит из спинномозгового нерва C₇ или двигательного из C₇, а чувствительного из C₈.

Вывод. Внутривольное препарирование грудоспинального нерва позволило выявить микротопографию чувствительной и двигательной порций нервных волокон в нерве и на всём протяжении плечевого сплетения; при реконструкции груди после мастэктомии торакодорсальным лоскутом для сохранения афферентной иннервации рекомендовано пересекать только двигательные волокна грудоспинального нерва.

Ключевые слова: плечевое сплетение, грудоспинальный нерв, внутривольное строение, афферентная иннервация, торакодорсальный лоскут.

Для цитирования: Горбунов Н.С., Кобер К.В., Каспаров Э.В., Протасюк Е.Н. Особенности внутривольного строения грудоспинального нерва в аспекте восстановления афферентной иннервации при реконструкции груди. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 519–523. DOI: 10.17816/KMJ2020-519.

The features of the intrafascicular structure of the thoracodorsal nerve trunk in terms of restoring afferent innervation in breast reconstruction

N.S. Gorbunov^{1,2}, K.V. Kober¹, E.V. Kasparov², E.N. Protasyuk¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenecky, Krasnoyarsk, Russia;

²Research Institute for Medical Problems in the North, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Aim. To study of anatomical and topographic features and the intrafascicular structure of the thoracodorsal nerve trunk in the brachial plexus.

Methods. The study was performed on the brachial plexus preparations of 80 male and female corpses. Short and long branches, secondary bundles, primary trunks, spinal nerves, anterior and posterior roots of the spinal cord were layer-by-layer anatomically prepared from brachial plexus. The angles of inclination from the arising site of the thoracodorsal nerve, the topography throughout and after entering the latissimus dorsi muscle were studied. The length and thickness of the thoracodorsal nerve, including the extramuscular and intramuscular parts, were measured. After isolation and fixation of the preparations, intrafascicular dissection of the thoracodorsal nerve was performed throughout the brachial plexus, by using microsurgical instruments and a binocular magnifier.

Results. The length of the thoracodorsal nerve consists of extramuscular and intramuscular parts and was equal to 17.9 cm, of which the extra-muscular part was three-quarters of the total length of the nerve. The nerve trunk dissection revealed that the thoracodorsal nerve consists of 1–4 nerve fascicles and most frequently, in 46.2% of preparations, the thoracodorsal nerve arises from the C₇ nerve root. The presence of motor and sensory portions of nerve fibers in the thoracodorsal nerve was found. In 90.2% of the preparations, the motor portion was located in the posterior-lateral part of the nerve and sensory in the anterior-medial. In most cases, both the sensory and motor fascicles arose from C₇, or motor fascicle from C₇ and sensory from C₈.

Conclusion. The intrafascicular dissection of the thoracodorsal nerve revealed microtopography of the sensitive and motor portions of nerve fibers in the nerve and along the entire length of the brachial plexus; in breast reconstruction, after mastectomy with thoracodorsal flap for the preservation of afferent innervation, it is recommended to cross only motor fibers of the thoracodorsal nerve.

Keywords: brachial plexus, thoracodorsal nerve, intrafascicular structure, sensitive innervation, thoracodorsal flap.

For citation: Gorbunov N.S., Kober K.V., Kasparov E.V., Protasyuk E.N. The features of the intrafascicular structure of the thoracodorsal nerve trunk in terms of restoring afferent innervation in breast reconstruction. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 519–523. DOI: 10.17816/KMJ2020-519.

Актуальность. С развитием реконструктивной хирургии широко стали применять микрохирургические лоскуты (аутотрансплантаты) для замещения дефектов кожи и мягких тканей, в частности после радикальной мастэктомии по поводу рака молочной железы. Стало возможным восстановление объёма и симметрии реконструируемой груди, создание её эстетичной формы [1]. В настоящее время уделяют особое внимание восстановлению афферентной иннервации пересаженных лоскутов, поэтому активно ведут научные исследования по разработке анатомической основы и совершенствованию техники пересадки лоскутов [2,3].

Торакодорсальный лоскут (TD-флар) на основе широчайшей мышцы спины (ШМС) остаётся одним из самых надёжных способов реконструкции молочной железы, поскольку при его использовании отмечают наименьшее количество осложнений в сравнении с другими лоскутами [4]. Лоскут в своём составе имеет кожу, подкожную жировую клетчатку, ШМС, а в случае несвободного лоскута ещё и сосудисто-нервную ножку, которая представлена грудоспинальными сосудами и нервом.

По данным ряда исследований, грудоспинальный нерв выполняет исключительно двигательную иннервацию мышцы и не имеет афферентной иннервации [5,6]. По этой причине

при переносе несвободного лоскута большинство хирургов пересекают ствол грудоспинального нерва, чтобы избежать в отдалённом периоде подёргивания мышцы, однако это приводит к денервации лоскута [7,8]. Опубликованы сведения, в которых начата работа по интраоперационной верификации пучков грудоспинального нерва с целью селективного иссечения только двигательных волокон, иннервирующих ШМС, и выявления чувствительных волокон [9].

Цель. Учитывая актуальность вопросов, связанных с использованием грудоспинального нерва в реконструктивной хирургии, неоднозначностью исследований и отсутствием полной информации о внутриствольном строении, нами была поставлена цель — изучить анатомо-топографические особенности и внутриствольное строение грудоспинального нерва в составе плечевого сплетения.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на препаратах плечевого сплетения 80 трупов мужского (52 трупа, 65%) и женского (28 трупов, 35%) пола. Причиной смерти во всех случаях были общесоматические заболевания без повреждений верхних конечностей, грудной клетки, шеи и головы.

Анатомическое препарирование плечевого сплетения проводили с послойным выделением коротких и длинных ветвей, вторичных

пучков, первичных стволов, спинномозговых нервов, передних и задних корешков спинного мозга. Исследовали угол наклона от места формирования грудоспинного нерва, топографию на протяжении и после вхождения в ШМС. Проводили детальное последовательное измерение длины и толщины грудоспинного нерва, в том числе внемышечной и внутримышечной частей. При наличии деления нерва на ветви до мышцы учитывали длину нерва в совокупности до и после ветвления. После выделения и фиксации в 10% растворе нейтрального формалина плечевое сплетение помещали в 10% раствор уксусной кислоты для дальнейшего внутривязального препарирования грудоспинного нерва. Выделение пучков грудоспинного нерва на всём протяжении плечевого сплетения осуществляли с использованием микрохирургического набора инструментов и бинокулярной лупы Carl Zeiss $\times 2,5$.

Статистическая обработка проведена с использованием программного пакета Statistica 10. Нормальность распределения определяли на основе критерия Колмогорова–Смирнова. Характеристика количественных признаков с непараметрическим распределением представлена с помощью медианы (Me) и межквартильного интервала [P_{25} ; P_{75}].

Этические принципы и нормы при проведении исследования были соблюдены в полном объёме (выписка из протокола заседания локального этического комитета ФГБОУ ВО КрасГМУ №91 от 11.09.2018).

Результаты. Общая длина грудоспинного нерва состоит из внемышечной (77,9%) и внутримышечной (22,1%) частей и составляет 17,9 см, с колебаниями от 15,3 до 20,5 см в пределах межквартильного интервала $P_{25}; P_{75}$. Длина внемышечной части грудоспинного нерва составляет 13,6 см с колебаниями от 12,0 до 15,2 см в пределах межквартильного интервала $P_{25}; P_{75}$, а толщина в проксимальном отделе — 1,6 [1,6; 1,9] мм, в дистальном — 2,1 [1,8; 2,4] мм. Различия по толщине значимы ($p < 0,001$).

Первоначально грудоспинный нерв располагается позади подмышечной вены, ниже он становится поверхностнее и медиальнее грудоспинной артерии (латерально) и вены (центрально). Далее происходит перекрёст, и грудоспинный нерв располагается латерально, а артерия и вена — медиально. В дальнейшем происходит разделение грудоспинного нерва на самостоятельные ветви.

В 58% случаев грудоспинный нерв разделяется на две ветви: центральную и латеральную. Центральная ветвь длиной 4,0 [2,9; 4,4] см яв-

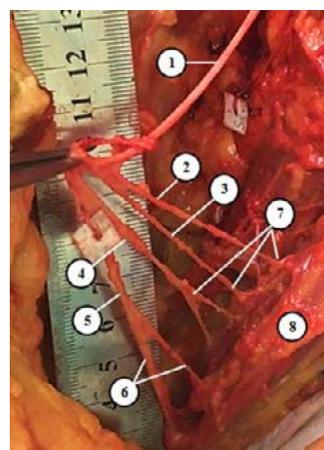


Рис. 1. Формирование вне- и внутримышечных ветвей грудоспинного нерва (вариант деления на четыре ветви): 1 — грудоспинный нерв; 2 — внемышечная (медиальная) ветвь грудоспинного нерва; 3 — внемышечная (центральная) ветвь; 4 — внемышечная (латеральная промежуточная) ветвь; 5 — внемышечная (латеральная) ветвь; 6 — (препарированные) внутримышечные ветви к наружному отделу широчайшей мышцы спины (ШМС); 7 — (препарированные) внутримышечные ветви к внутреннему отделу ШМС; 8 — ШМС

ляется продолжением нерва, а латеральная длиной также 4,0 [3,2; 4,8] см отходит в боковую сторону под углом 30–50°. В 30,4% случаев грудоспинный нерв не разделяется на ветви, имеет длину 11,0 [10,2; 12,5] см и проникает в ШМС одним стволом.

В 7,5% случаев грудоспинный нерв распадается на три ветви: латеральная длиной 4,3 [3,5; 6,0] см, центральная — 4,3 [3,5; 6,0] см, медиальная — 4,3 [3,4; 5,5] см. В 4,1% случаев он распадается на четыре ветви: латеральная длиной 4,8 [4,0; 5,2] см, латеральная промежуточная — 4,8 [4,0; 5,2] см, центральная — 4,8 [4,0; 5,2] см, медиальная — 4,8 [4,0; 5,2] см (рис. 1). Общая длина внемышечной части грудоспинного нерва значимо ($p = 0,021$) тем длиннее, чем больше ветвей от него отходит.

Внутримышечная часть грудоспинного нерва представлена его ветвями первого и второго порядка, которые отходят либо от его главных ветвей (75,7%), либо от одного ствола (24,3%). Количество внутримышечных ветвей первого и второго порядка колеблется от двух до семи. Внутримышечные ветви имеют общую толщину 4,2 [3,5; 4,7] мм, длину — 4,6 [3,2; 6,5] см, оканчиваются в собственной фасции. Следовательно, толщина грудоспинного нерва значимо ($p < 0,001$) меньше, чем общая толщина его ветвей первого и второго порядка. Тонкое препарирование внутримышечных ветвей позволило определить площадь иннервации ШМС грудоспинным нервом, которая составля-

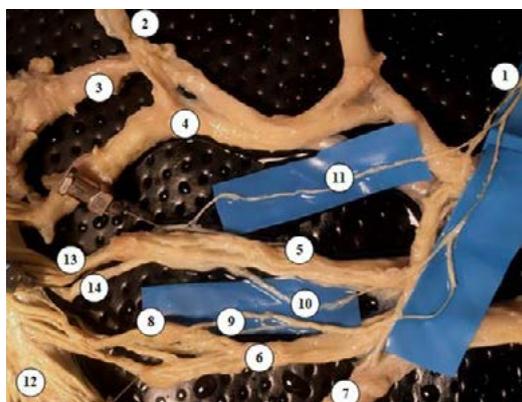


Рис. 2. Формирование пучков грудоспинального нерва, их микро топография в спинномозговых нервах (вид сзади): 1 — грудоспинальный нерв; 2 — спинномозговой нерв C_4 ; 3 — C_5 ; 4 — C_6 ; 5 — C_7 ; 6 — C_8 ; 7 — Th_1 ; 8 — спинномозговой узел; 9 — чувствительный пучок грудоспинального нерва в заднем корешке спинномозгового нерва C_8 ; 10 — двигательный пучок грудоспинального нерва в переднем корешке спинномозгового нерва C_7 ; 11 — чувствительный пучок грудоспинального нерва в заднем корешке спинномозгового нерва C_7 ; 12 — спинной мозг; 13 — задний корешок спинного мозга; 14 — передний корешок спинного мозга

ет $159,4 \text{ см}^2$, с колебаниями от $117,8$ до $201,0 \text{ см}^2$ в пределах межквартильного интервала $P_{25; 75}$.

При внутривольном препарировании выявлено, что наиболее часто, в $46,2\%$ случаев (37 сплетений), формирование грудоспинального нерва происходит из одного спинномозгового нерва C_7 , в $37,5\%$ (30 сплетений) — из двух (C_7, C_8), в $7,5\%$ (6 сплетений) — из одного (C_8), в $5,0\%$ (4 сплетения) — из двух (C_6, C_7), в $3,8\%$ (3 сплетения) — из трёх (C_6, C_7, C_8).

Препарирование пучков грудоспинального нерва на протяжении вторичных пучков, первичных стволов и спинномозговых нервов плечевого сплетения выявило особенности формирования этого нерва. Во-первых, грудоспинальный нерв состоит из $1-4$ пучков нервных волокон: в $72,5\%$ случаев из двух пучков, в $23,8\%$ — из трёх, в $2,5\%$ — из одного, в $1,2\%$ — из четырёх. Во-вторых, установлено, что при двухпучковом строении один тонкий пучок является только чувствительным, а другой толстый — двигательным. При трёхпучковом строении один толстый является двигательным, а остальные два тонких — чувствительными. При четырёхпучковом строении также один толстый пучок является двигательным, три тонких — чувствительными. При однопучковом строении грудоспинального нерва (в $2,5\%$ случаев) в связи с внутривольным переплетением нервных волокон идентифицировать чувствительные и двигательные волокна не представляется возможным.

Вариабельно и формирование пучков грудоспинального нерва. Наиболее часто, в 68% случаев, формирование чувствительного и двигательного пучков происходит из C_7 , или двигательного из C_7 , а чувствительного из C_8 . В $24,7\%$ случаев при многопучковом строении грудоспинального нерва двигательная порция всегда соответствует преимущественно C_7 и только в $7,3\%$ чувствительная и двигательная порция — одному C_8 .

Тонкое внутривольное пучковое препарирование грудоспинального нерва на всём протяжении позволило выявить микро топографию чувствительной и двигательной порций нервных волокон в нерве, в заднем вторичном пучке, первичных стволах, спинномозговых нервах C_6-C_8 плечевого сплетения, а также в спинальных ганглиях, переднем и заднем корешках спинного мозга (рис. 2).

Так, в $90,2\%$ случаев межпучковое взаимоотношение волокон в грудоспинальном нерве представлено следующим образом: двигательная порция располагается в заднелатеральной части, чувствительная — в переднемедиальной. В $7,3\%$ случаев двигательная порция нервных волокон располагается в заднемедиальной части, а чувствительные — в переднелатеральной. В $2,5\%$ случаев определить локализацию чувствительных и двигательных пучков не удалось.

В заднем вторичном пучке чувствительные и двигательные порции грудоспинального нерва в $87,6\%$ случаев локализуются в задненижней части, в $7,4\%$ — в передненижней, в $5,0\%$ — в среднезадней. В первичных стволах плечевого сплетения чувствительные и двигательные пучки грудоспинального нерва расположены неодинаково. Чаще, в $46,2\%$ случаев, они располагаются в задненижней части среднего первичного ствола, в $37,5\%$ — в задненижней части среднего и задневерхней части нижнего первичного стволов. Реже чувствительные и двигательные пучки имеют другую локализацию в первичных стволах плечевого сплетения: в $7,5\%$ — в задневерхней части нижнего ствола, в $5,0\%$ — в задненижней части верхнего и среднего стволов, в $3,8\%$ — в задненижней части верхнего и среднего стволов и задневерхней части нижнего ствола.

В спинномозговых нервах C_6, C_7, C_8 двигательные и чувствительные пучки соответствуют локализации в верхнем, среднем и нижнем первичных стволах соответственно. Далее двигательный пучок направляется в передний корешок, а чувствительный — в спинномозговой узел и задний корешок. Внутри корешков определить локализацию нервных волокон грудоспинального нерва

спинного нерва не представляется возможным из-за плотного переплетения нервных волокон.

Обсуждение. В результате проведённого исследования выявлены анатомические особенности грудоспинного нерва с позиции использования его при пересадке торакодорсального лоскута с целью реконструкции груди после радикальной мастэктомии. Известно, что одним из главных преимуществ торакодорсального лоскута считают наименьшее количество осложнений [4, 10]. Из них чаще всего в послеоперационном периоде хирурги сталкивались с двигательной мышечной активностью в области реконструированной груди при отведении руки, что вызывало дискомфорт у пациенток, поэтому они стали пересекать ствол грудоспинного нерва при пересадке торакодорсального лоскута. Однако денервация лоскута приводит к потере его первоначального объёма.

Согласно результатам исследования, в грудоспинном нерве присутствуют двигательные и чувствительные нервные волокна. Следует отметить, что в научной литературе ранее отсутствовала подобная информация, тем не менее, встречались суждения о чувствительной функции грудоспинного нерва [9]. По нашим данным, необходимо частично сохранить грудоспинный нерв при пересадке лоскута: учитывая различия по количеству, толщине и микротопографии чувствительной и двигательной порций нервных волокон в грудоспинном нерве, при возможности используя электронейромиографию, верифицировать пучки нервных волокон и пересечь двигательную порцию после деления нерва на ветви и как можно ближе к ШМС.

В свете необходимости сохранения грудоспинного нерва исследовали длину его внешнемышечной части, которая составляет 13,6 см. Этой длины достаточно для перемещения кожно-мышечного лоскута в область реконструируемой груди без натяжения. Площадь иннервации ШМС грудоспинным нервом составляет 159,4 см², что позволяет использовать большой объём кожно-мышечного лоскута для реконструкции груди с сохранением афферентной чувствительности.

ВЫВОДЫ

1. Внутривольное препарирование грудоспинного нерва позволило выявить микротопографию чувствительной и двигательной порций нервных волокон в нерве и на всём протяжении плечевого сплетения.

2. При реконструкции груди после мастэктомии торакодорсальным лоскутом для сохра-

нения афферентной иннервации рекомендовано пересекать только двигательные волокна грудоспинного нерва как можно ближе к широчайшей мышце спины.

3. При сохранении чувствительной порции нервных волокон длина грудоспинного нерва позволяет выполнить пересадку несвободного торакодорсального лоскута без натяжения.

Участие авторов. Н.С.Г. — научное руководство работой, окончательное утверждение для публикации рукописи; К.В.К. и Е.Н.П. — проведение исследования; Н.С.Г. и Э.В.К. — сбор и анализ данных.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Champaneria M.C., Wong W.W., Hill M.E., Gupta S.C. The evolution of breast reconstruction: a historical perspective. *World J. Surg.* 2012; 36 (4): 730–742. DOI: 10.1007/s00268-012-1450-2.
2. Beugels J., Cornelissen A.J.M., Spiegel A.J. et al. Sensory recovery of the breast after innervated and non-innervated autologous breast reconstructions: A systematic review. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2017; 70 (9): 1229–1241. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.05.001.
3. Кобер К.В., Горбунов Н.С., Синдеева Л.В., Чикун В.И. Макроанатомическое и внутривольное строение грудоспинного нерва. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2019; (3): 133. [Kober K.V., Gorbunov N.S., Sindeeva L.V., Chikun V.I. Macroanatomic and intraneural structure of the thoracodorsal nerve. *Modern problems of science and education.* 2019; (3): 133. (In Russ.)]
4. Fracol M., Grim M., Lanier S.T., Fine N.A. Vertical skin paddle orientation for the latissimus dorsi flap in breast reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 2018; 141 (3): 598–601. DOI: 10.1097/prs.0000000000004103.
5. Potter S.M., Ferris S.I. Vascularized thoracodorsal to supracapular nerve transfer, a novel technique to restore shoulder function in partial brachial plexopathy. *J. Front. Surg.* 2016; 3: 17. DOI: 10.3389/fsurg.2016.00017.
6. Zin T., Maw M., Oo S. et al. How I do it: Simple and effortless approach to identify thoracodorsal nerve on axillary clearance procedure. *Ecaner Med. Sci.* 2012; 6: 255. DOI: 10.3332/ecancer.2012.255.
7. Paolini G., Longo B., Laporta R. et al. Permanent latissimus dorsi muscle denervation in breast reconstruction. *Ann. Plastic Surg.* 2013; 71 (6): 639–642. DOI: 10.1097/sap.0b013e31825c0840.
8. Hwang M.J., Sterne G. Thoracodorsal nerve division in latissimus dorsi breast reconstruction to avoid unwanted breast animation: a safe and simple technique to ensure division of all branches. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2015; 68 (2): e43–e44. DOI: 10.1016/j.bjps.2014.09.051.
9. Байтингер В.Ф., Силкина К.А. Чувствительная иннервация микрохирургических лоскутов, применяемых в реконструктивной маммопластике. *Вопр. реконструктив. и пластич. хир.* 2014; (2): 11–19. [Baitinger V.F., Silkina K.A. Sensitive innervation of microsurgical flaps which are used in reconstructive mammoplasty. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii.* 2014; (2): 11–19. (In Russ.)]
10. Sood R., Easow J.M., Konopka G., Panthaki Z.J. Latissimus dorsi flap in breast reconstruction: recent innovations in the workhorse flap. *Cancer Control.* 2018; 25 (1): 1–7. DOI: 10.1177/1073274817744638.

Гистоморфологические изменения в различных тканях у крыс при хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой

Клара Рашитовна Зиякаева*, Алия Фаритовна Каюмова,
Фарит Амирянович Каюмов, Минзала Явдатовна Фазлыяхметова

Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

Реферат

Цель. Оценить гистоморфологическое состояние ткани лёгких, органов желудочно-кишечного тракта и почек при воздействии медно-цинковой колчеданной руды в длительном модельном эксперименте.

Методы. Исследование выполнено на 60 белых нелинейных крысах-самцах с исходной массой тела 200 ± 30 г в возрасте 3–4 мес. Для анализа токсического действия солей тяжёлых металлов медно-цинковой колчеданной руды на организм животного использовали модель дозированного перорального введения водной суспензии руды в дозе 600 мг/кг массы тела крысы в течение 120 дней. Для гистоморфологического исследования на 30-е, 60-е, 90-е и 120-е сутки эксперимента у контрольных и подопытных крыс были взяты кусочки желудка, тонкой и толстой кишки, печени, лёгких и почек.

Результаты. В слизистой оболочке желудка структурные нарушения появлялись уже на 30-е сутки: в препаратах отмечены слущенные и полуразрушенные эпителиальные клетки. К 120-м суткам в препаратах наряду с признаками десквамации эпителия и диффузной лимфоцитарной инфильтрацией присутствовали крупные лимфоидные фолликулы, занимающие всю толщину слизистой оболочки желудка. На 60-е сутки зарегистрирована деструкция эпителиального слоя слизистой оболочки тонкой кишки. На 120-е сутки зафиксированы диффузная инфильтрация и некротические изменения слизистой оболочки тонкой кишки. На 30-е сутки опыта по ходу триады и внутри дольки печени подопытных животных располагались лимфомакрофагальные инфильтраты. К концу эксперимента развивалась токсическая дистрофия гепатоцитов. В лёгочной ткани на 60-е сутки появлялись признаки бронхопневмонии. Через 3 мес у подопытных животных отмечены явления тубулопатии, развивался тубулоинтерстициальный нефрит.

Вывод. Длительное введение руды привело к выраженным воспалительным и дегенеративным изменениям в желудочно-кишечном тракте, печени, почках и лёгочной ткани, сопровождающимся лимфоцитарной тканевой реакцией.

Ключевые слова: медно-цинковая колчеданная руда, крыса, интоксикация, тяжёлые металлы.

Для цитирования: Зиякаева К.Р., Каюмова А.Ф., Каюмов Ф.А., Фазлыяхметова М.Я. Гистоморфологические изменения в различных тканях у крыс при хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 524–529. DOI: 10.17816/KMJ2020-524.

Histomorphological changes in various rat tissues following chronic exposure to copper-zinc-pyrite ore

K.R. Ziyakayeva, F.A. Kayumov, A.F. Kayumova, M.Ya. Fazlyakhmetova
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Aim. To assess the histomorphological state of lung, gastrointestinal and kidney tissues following exposure to copper-zinc-pyrite ore in the long-term model experiment.

Methods. The study was performed on 60 outbred albino male rats, aged 3–4 months, weighting 200 ± 30 g. The toxic

effect of heavy metal salts of copper-zinc-pyrite ore on the animal's body was analyzed by the model of dosed oral injection of water with ore in a dose 600 mg/kg body weight for 120 days. Pieces of the stomach, small and colon, liver, lungs and kidneys were taken from control and experimental rats for histomorphological study on the 30th, 60th, 90th and 120th day of the experiment.

Results. The structural disorders of the stomach lining were observed on the 30th day of the experiment: desquamated and dilapidated epithelial cells appeared in the preparations. On the 120th day, along with signs of epithelial desquamation and diffuse lymphocytic infiltration, the preparations contained large lymphoid follicles that occupy the full thickness of the gastric mucosa. The epithelial layer of the small intestine mucosa was disrupted on the 60th day. At day 120 diffuse infiltration and necrotic changes in the lining of the small intestine were recorded. Lymphomacrophagia infiltrations were observed during portal triad and inside the liver wedges of experimental animals on the 30th day of the experiment. By the end of the experiment, toxic hepatocyte dystrophy developed. On the 60th day, signs of bronchopneumonia appeared in the lung tissue. After 3 months, tubulopathy and tubulointerstitial nephritis were observed in the experimental animals.

Conclusion. Prolonged administration of ore has led to pronounced inflammation and degenerative changes in the gastrointestinal tract, liver, kidney and lung tissues, accompanied by lymphocytic tissue reaction.

Keywords: copper-zinc-pyrite ore, rat, intoxication, heavy metals.

For citation: Ziyakayeva K.R., Kayumov F.A., Kayumova A.F., Fazlyakhmetova M.Ya. Histomorphological changes in various rat tissues following chronic exposure to copper-zinc-pyrite ore. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 524–529. DOI: 10.17816/KMJ2020-524.

Актуальность изучения воздействия тяжёлых металлов в составе медно-цинковых колчеданных руд на человека обусловлена наличием на территории Республики Башкортостан одного из крупнейших предприятий горнодобывающей промышленности — Учалинского горно-обогатительного комбината. Основной фактор вредного воздействия производственной среды на работников данного предприятия — медно-цинковая колчеданная мелкодисперсная пыль, в которой в качестве сопутствующих компонентов присутствуют сера, свинец, кадмий, ртуть, мышьяк, сурьма, хром. Из всех перечисленных химических элементов наиболее опасны для организма кадмий и свинец [1,2].

При свинцовой интоксикации снижается синтез эритропоэтина в почках, нарушаются пролиферация и дифференцировка стволовых клеток костного мозга, угнетается костномозговой эритропоэз, нарушается синтез гемоглобина, снижается осмотическая резистентность эритроцитов [3,4].

Кадмий, накапливаясь в клетках паренхиматозных органов, связывает карбоксильные, амино- и сульфгидрильные группы, что приводит к нарушению межклеточных взаимодействий, некрозу и апоптозу [5,6].

Известно, что геохимическая специфика горного производства оказывает негативное воздействие на здоровье людей, работающих и проживающих на территории рудных месторождений [7]. Что касается медно-цинковых колчеданных руд, то большинство исследований посвящено оценке профессиональной заболеваемости на горнодобывающих пред-

приятиях, в то время как экспериментальному гистоморфологическому анализу изменений, возникающих в тканях под воздействием руд цветных металлов, уделено недостаточно внимания: в современной литературе представлены только результаты метаболизма и структурной перестройки костной ткани и печени [1,8,9].

Цель нашего исследования — изучение хронического воздействия медно-цинковой колчеданной руды на гистоморфологическое состояние ткани лёгких, органов желудочно-кишечного тракта и почек в длительном модельном эксперименте.

Материал и методы исследования. Экспериментальное исследование выполнено на 60 белых нелинейных крысах-самцах с исходной массой тела 200 ± 30 г в возрасте 3–4 мес. Работа проведена в соответствии с принципами Базельской декларации. Согласно международным правилам этичного обращения с животными, крысы содержались в виварии университета в стандартных клетках ($n=6$) в условиях свободного доступа к воде и еде при температуре воздуха в виварии 24 ± 2 °C в соответствии с правилами СП 2.2.1.3218 и Директивой 2010/63/EU по охране животных, используемых в научных целях. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» Минздрава РФ, протокол №5 от 13.09.2017.

Для анализа токсического действия солей тяжёлых металлов медно-цинковой колчеданной руды на организм животного использовали модель дозированного перорального введения измельчённой руды [8,10]. Образец исследуе-

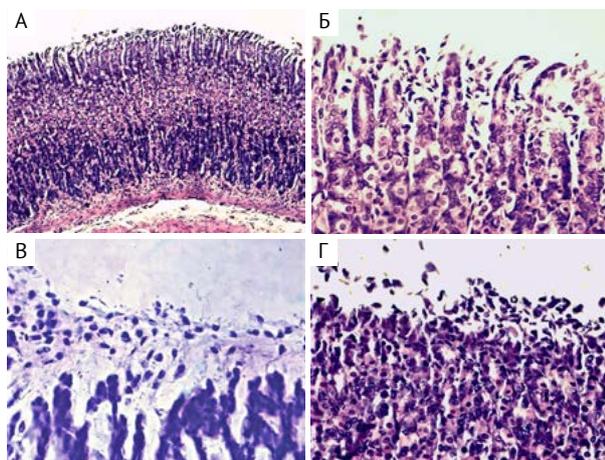


Рис. 1. Слизистая оболочка желудка: А — контроль; Б — 30-е сутки, начальная стадия десквамации эпителия; В — 60-е сутки, слущенные эпителиоциты на поверхности слизистой оболочки; Г — 120-е сутки, десквамация эпителия, инфильтрация слизистой оболочки лимфоидными клетками. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография. Окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$

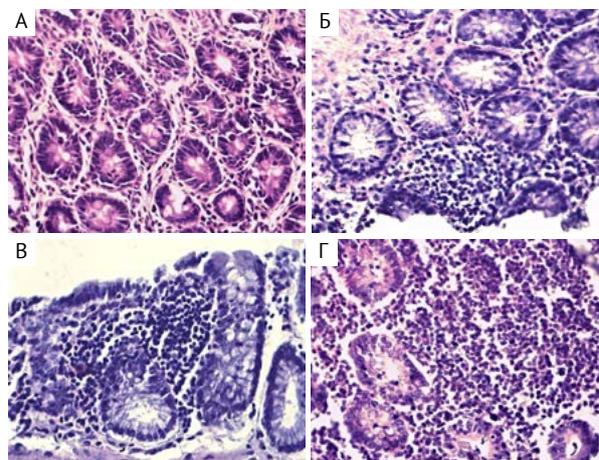


Рис. 2. Тонкая кишка: А — контроль; Б — 60-е сутки, скопление лимфоцитов между криптами; В — 90-е сутки, лимфоидная инфильтрация слизистой оболочки; Г — 120-е сутки, формирование лимфоидных фолликулов и признаки некроза. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография. Окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$

мой руды был предоставлен ОАО «Учалинский горно-обогатительный комбинат» (г. Учалы, Россия). Количество свинца в исследуемом образце руды составляло 0,06%, кадмия — 0,0088%.

Для создания экспериментальной модели хронической интоксикации опытной группе животных ($n=40$) в течение 4 мес ежедневно за час до стандартного кормления *per os* вводили водную суспензию порошка медно-цинковой колчеданной руды в дозе 600 мг/кг массы тела животного. Вводимую дозу рассчитывали, исходя из предельно допустимых концентраций тяжёлых металлов в зерне и хлебе [11]. В ходе эксперимента дозу руды корректировали каждый раз после очередного взвешивания животных, которое производили каждые 14–15 дней. В контрольную группу вошли 20 крыс, которые не подвергались воздействию руды.

Для гистоморфологического исследования на 30-е, 60-е, 90-е и 120-е сутки эксперимента у контрольных и подопытных крыс были взяты кусочки желудка, тонкой и толстой кишки, печени, лёгких и почек размером 0,5 \times 0,5 см. Ткани фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, и после соответствующей гистологической проводки готовили срезы толщиной 7 мкм с последующим окрашиванием их гематоксилином и эозином (ЗАО «ЭКОлаб», Россия) [10, 12]. Визуальный гистоморфологический анализ микропрепаратов осуществляли на микроскопе AXIO Lab.A1 (ZEISS, Германия) при увеличении объектива $\times 40$. Всего было исследовано 100 микропрепаратов.

Результаты. В проведённых гистоморфологических исследованиях органов крыс, подвергнутых хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой, мы наблюдали признаки воспалительных и дегенеративных процессов, динамика развития которых в разных органах имела свои особенности.

В слизистой оболочке желудка при хроническом воздействии медно-цинковой колчеданной руды структурные нарушения развивались уже на 30-е сутки: в препаратах появлялись слущенные и полуразрушенные эпителиальные клетки, количество которых увеличилось к 60-м суткам (рис. 1). В это же время в собственном слое и подслизистой основе слизистой оболочки желудка была выявлена лимфоидная инфильтрация. К 120-м суткам в препаратах наряду с признаками десквамации эпителия и диффузной лимфоцитарной инфильтрацией присутствовали крупные лимфоидные фолликулы, занимающие всю толщину слизистой оболочки желудка.

В тонкой кишке животных первые признаки морфологических изменений обнаруживали позднее — на 60-е сутки воздействия медно-цинковой колчеданной руды (рис. 2). Они проявлялись в деструкции эпителиального слоя слизистой оболочки и сопровождались заметной инфильтрацией стенки кишечника лимфоцитами. В стенке толстой кишки также происходило увеличение количества отдельных лимфоцитов и солитарных лимфоидных фолликулов. К 120-м суткам у подопытных животных в слизистых оболочках тонкой и толстой

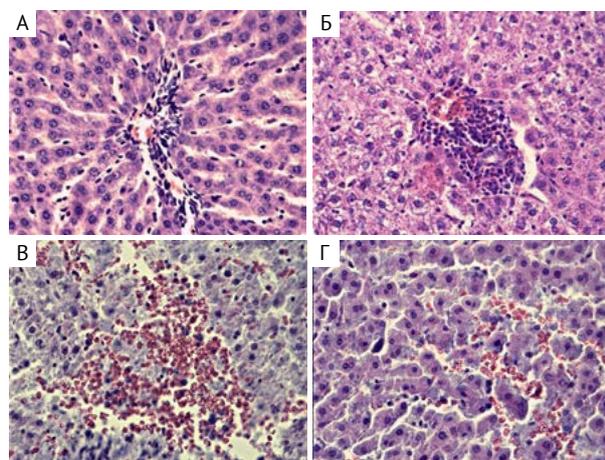


Рис. 3. Печень: А — контроль; Б — 60-е сутки, гидропическая дистрофия печени; В — 90-е сутки, полнокровие синусоидных капилляров и жировая дистрофия гепатоцитов; Г — 120-е сутки, очаговая гиперемия внутридольковых синусоидных капилляров, признаки аутолиза и некроза гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография. Окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$

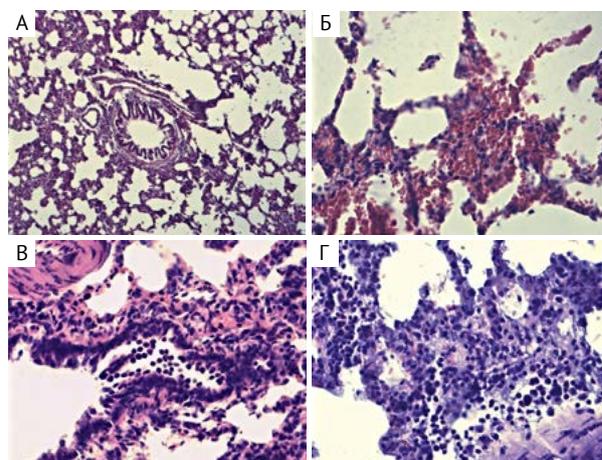


Рис. 4. Лёгкие: А — контроль; Б — 30-е сутки, очаговая инфильтрация лейкоцитами интерстициальной ткани; В — 60-е сутки, десквамация эпителия бронхов, инфильтрация их стенок лимфоцитами; Г — 120-е сутки, выраженная инфильтрация интерстициальной ткани и кровеносных сосудов лимфоцитами и макрофагами. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография. Окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$

кишки определялись диффузная лимфоцитарная инфильтрация и очаговый некроз.

Воспалительные и дегенеративные процессы, вызванные введением в организм соединений тяжёлых металлов в составе медно-цинковой колчеданной руды, наиболее отчётливо были выражены в печени подопытных животных (рис.3). Признаки структурной перестройки органа появились уже к 30-м суткам интоксикации, когда по ходу печёночной триады и внутри долек печени сформировались очаги скопления лимфоидных клеток. К 60-м суткам в препаратах возникала гидропическая дистрофия гепатоцитов, ткань печени была насыщена лимфо-макрофагальными инфильтратами. К 90-м суткам хронического воздействия медно-цинковой руды в печени подопытных крыс развилась жировая дистрофия. К 120-м суткам в печени были выявлены признаки некроза: в центре долек присутствовали разные по площади очаги аутолитического распада клеток и жиробелковый детрит, по периферии долек располагались гепатоциты в состоянии жировой дистрофии.

Несмотря на то обстоятельство, что в нашем эксперименте подопытные животные получали медно-цинковую руду перорально, воспалительные изменения возникли не только в органах желудочно-кишечного тракта, но и в лёгочной ткани (рис.4). На 30-е сутки эксперимента в лёгких зарегистрированы скопление лимфоидных клеток и застой крови в капиллярах, окружающих альвеолы, а интерстициальная соединительная ткань была инфильтрирована

на нейтрофилами и макрофагами. К 60-м суткам хронического воздействия медно-цинковой колчеданной руды в лёгочной ткани на фоне воспалительных явлений появились признаки бронхопневмонии. На 90-е сутки в значительной части лёгочной ткани развились отёк и клеточная инфильтрация стенок бронхиол и альвеолярного пространства. Все перечисленные признаки воспалительного процесса в лёгких присутствовали и на 120-е сутки эксперимента.

Анализ гистоморфологического строения почки уже на 30-е сутки интоксикации компонентами медно-цинковой колчеданной руды выявил наличие воспалительного процесса в ткани, окружающей канальцы нефрона (рис.5). К 60-м суткам эксперимента у крыс развился тубулоинтерстициальный нефрит с очаговой инфильтрацией интерстициальной ткани. В последующие дни выраженность деструктивных процессов в почках подопытных животных нарастала. К 120-м суткам на гистологических срезах были выявлены изменения микроциркуляторного русла (венозная гиперемия с последующим увеличением проницаемости стенок капилляров, усиленная экссудация плазмы крови, миграция лейкоцитов в периваскулярную зону), а также множественная очаговая лейкоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани. Таким образом, хроническая интоксикация медно-цинковой колчеданной рудой привела к развитию выраженного тубулоинтерстициального нефрита и тубулопатии с признаками хронического пиелонефрита.

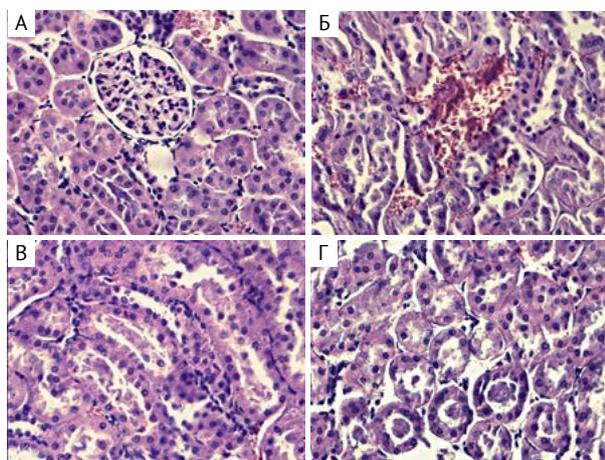


Рис. 5. Почки: А — контроль; Б — 30-е сутки, венозная гиперемия в зоне почечных канальцев; В — 60-е сутки, коллоидоподобное содержимое в канальцах нефрона почки; Г — 120-е сутки, цилиндры в почечных канальцах. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофотография. Окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$

Обсуждение. Полученные нами данные свидетельствуют о выраженном токсическом действии компонентов медно-цинковой колчеданной руды на организм млекопитающих. Помимо меди, цинка и серы, руда содержит свинец, селен, теллур, кадмий, никель, кобальт, мышьяк, сурьму, таллий и барий. Тяжёлые металлы и их соединения проникают в организм через воздух, воду, пищу, накапливаются в нём и оказывают токсическое воздействие на разные органы и ткани.

Показано, что при хроническом введении компонентов руды у экспериментальных животных нарушаются функции эндокринной системы: снижается уровень тестостерона, йодсодержащих гормонов щитовидной железы и паратгормона, увеличивается синтез глюкокортикоидов [8]. На клеточном уровне под влиянием цинка, свинца, кадмия происходит активация перекисного окисления липидов, изменяется проницаемость мембран, снижаются адгезивные способности клеток, тормозятся процессы пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток, клеток печени и костной ткани [1, 9, 10, 13–15].

Гистоморфологические изменения, описанные в нашем исследовании, являются результатом неспецифического повреждающего действия компонентов медно-цинковой колчеданной руды, вызывающего, по всей видимости, признаки системного воспалительного ответа в различных тканях.

Отдельного внимания заслуживает обнаруженный нами феномен инфильтрации лимфоидными клетками паренхиматозных органов

и слизистых оболочек при хронической интоксикации животных медно-цинковой колчеданной рудой. Известно, что лимфоциты не только защищают организм от чужеродных антигенов, но и регулируют морфогенез, поддерживая механизмы обновления тканей в физиологических условиях и запуская при необходимости резервную программу репаративной регенерации [16, 17].

ВЫВОДЫ

1. Длительное пероральное введение крысам тяжёлых металлов в составе медно-цинковой колчеданной руды привело к выраженным воспалительным и дегенеративным изменениям в лёгочной ткани, органах желудочно-кишечного тракта и почках.

2. Интоксикация медно-цинковой колчеданной рудой вызывает выраженную лимфоцитарную тканевую реакцию.

Участие авторов. З.К.Р. — проведение эксперимента, анализ полученных результатов, написание и оформление статьи; К.А.Ф. — руководитель исследования; К.Ф.А. и Ф.М.Я. — морфологическое исследование, описание гистологических препаратов и приготовление микрофотографий.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камиллов Ф.Х. *Остеопороз: влияние химических факторов производственной среды на метаболизм костной ткани*. Уфа: ГУП РБ Уфимский полиграфкомбинат. 2015; 311 с. [Kamilov F.Kh. *Osteoporoz: vliyaniye khimicheskikh faktorov proizvodstvennoy sredy na metabolizm kostnoy tkani*. (Osteoporosis. Effect of chemical factors in the production environment on bone metabolism.) Ufa: GUP RB Ufimskiy poligrafkombinat. 2015; 311 p. (In Russ.)]
2. Островская С.С., Шаторная В.Ф., Бельская Ю.А. Влияние тяжёлых металлов и радиации на кроветворение у крыс. *Мир мед. и биол.* 2014; 10 (4-2): 177–179. [Ostrovskaya S.S., Shatornaya V.F., Belskaya Yu.A. Effects of heavy metals and radiation on rat's hemotosis. *Mir meditsiny i biologii*. 2014; 10 (4-2): 177–179. (In Russ.)]
3. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Шперлинг И.А. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при токсическом действии метгемоглобинообразователей. *Токсикол. вестн.* 2006; (4): 27–31. [Ryazantseva N.V., Novitsky V.V., Shperling I.A. Molecular disturbances in erythrocyte membrane at toxic effect produced by methemoglobin formers. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2006; (4): 27–31. (In Russ.)]
4. Рыспекова Н.Н., Нурмухамбетов А.Н., Аскарпова А.Е., Аканов А.А. Роль тяжёлых металлов в разви-

тии анемий (обзор литературы). *Вестн. Казахского нац. мед. ун-та*. 2013; (3): 46–51. [Ryspekova N.N., Nur-mukhambetov A.N., Askarova A.E., Akanov A.A. Role of heavy metals in anemia (Review). *Vestnik Kazakhskogo natsionalnogo meditsinskogo universiteta*. 2013; (3): 46–51. (In Russ.)]

5. Афанасьева Е.Ю., Калетина Н.И. *Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008; 1015 с. [Afanaseva E.Yu., Kaletina N.I. *Toksikologicheskaya khimiya: metabolism i analiz toksikantov*. (Toxicological chemistry: metabolism and toxicant analysis.) М.: GEOTAR-Media. 2008; 1015 p. (In Russ.)]

6. Nwokocha C.R., Nwokocha M.I., Aneto I. Comparative analysis on the effect of *Lycopersicon esculentum* (tomato) in reducing cadmium, mercury and lead accumulation in liver. *Food Chem. Toxicol.* 2012; 50 (6): 2070–2073. DOI: 10.1016/j.fct.2012.03.079.

7. Ильясова Р.Р., Саптаров Ю.Н., Князева О.А. и др. Определение ионов тяжёлых металлов методом атомно-абсорбционной спектрометрии в плазме крови при интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой. *Вестн. Башкирского ун-та*. 2018; 23 (2): 316–322. [Ilyasova R.R., Saptarov Yu.N., Knyazeva O.A. et al. Identification of heavy metal ions in blood plasma intoxicated by copper-zinc ore, using the method of atomic absorption spectrometry. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*. 2018; 23 (2): 316–322. (In Russ.)]

8. Фаршатова Е.Р., Ганеев Т.И., Меньшикова И.А. и др. Влияние элементов медно-цинковых колчеданных руд на ремоделирование костной ткани и факторы его регуляции. *Казанский мед. ж.* 2015; 96 (5): 783–787. [Farshatova E.R., Ganeev T.I., Men'shikova I.A. et al. Influence of copper-zinc sulfide ores elements on bone tissue remodeling and regulative factors. *Kazan Medical Journal*. 2015; 96 (5): 783–787. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2015-783.

9. Зиякаева К.Р., Каюмов Ф.А., Каюмова А.Ф. Морфологическое состояние печени крысы в условиях интоксикации рудой. *Морфология*. 2019; 156 (6): 97. [Ziyakayeva K.R., Kayumov F.A., Kayumova A.F. Morphological condition of the rat liver during intoxication with pyrite ore. *Morfologiya*. 2019; 156 (6): 97. (In Russ.)]

10. Зиякаева К.Р., Каюмова А.Ф. Состояние эритрона у крыс при интоксикации медно-цинковой колчедан-

ной рудой. *Рос. физиол. ж. им. Сеченова*. 2019; 106 (6): 780–789. [Ziyakayeva K.R., Kayumova A.F. Copper-zinc pyrite ore intoxication affects erythron of rats. *Russ. J. Physiol.* 2019; 106 (6): 780–789. (In Russ.)] DOI: 10.1134/S0869813919060128.

11. Сульдина Т.И. Содержание тяжёлых металлов в продуктах питания и их влияние на организм. *Рациональное питание, пищевые добавки и биостимуляторы*. 2016; (1): 136–140. [Suldina T.I. The content of heavy metals in food and their effects on the body. *Balanced diet, nutritional supplements and biostimulants*. 2016; (1): 136–140. (In Russ.)]

12. Каюмова А.Ф., Каюмов Ф.А. Гистоморфологическое исследование органов и тканей экспериментальных животных при воздействии хлорированных феноксикислот. *Здравоохран. Башкортостана*. 1996; (1): 13–17. [Kayumova A.F., Kayumov F.A. Histomorphological examination of organs and tissues of experimental animals when exposed to chlorinated phenoxyacids. *Zdravookhranenie Bashkortostana*. 1996; (1): 13–17. (In Russ.)]

13. Goral V., Simsek M., Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (13): 1639–1643. DOI: 10.3748/wjg.v16.i13.1639.

14. Mohammad M.K., Zhou Z., Cave M. Zinc and liver disease. *Nutr. Clin. Pract.* 2012; 27 (1): 8–20. DOI: 10.1177/0884533611433534.

15. Ibrahim N.M., Eweis E.A., El-Beltagi H.S., Abdel-Mobdy Y.E. The effect of lead toxicity on experimental male albino rat. *Biol. Trace Elementary Res.* 2011; 144 (1–3): 1120–1132. DOI: 10.1007/s12011-011-9149-z.

16. Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Козлова Н.И. Роль Т-лимфоцитов в гормональной регуляции морфогенетических процессов. *Успехи соврем. биол.* 2015; 135 (2): 189–202. [Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M., Kozlova N.I. The role of T-lymphocytes in hormonal regulation of morphogenetic processes. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2015; 135 (2): 189–202. (In Russ.)]

17. Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Козлова Н.И. Современный взгляд на роль Т-лимфоцитов в регуляции эритропоэза. *Успехи соврем. биол.* 2016; 136 (1): 83–96. [Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M., Kozlova N.I. A modern view of the role of T-lymphocytes in regulation of erythropoiesis. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2016; 136 (1): 83–96. (In Russ.)]

Современные возможности диагностики и лечения мышечной дистрофии Дюшенна

Дина Дамировна Гайнетдинова*, Анастасия Андреевна Новоселова

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Мышечная дистрофия Дюшенна — X-сцепленное прогрессирующее заболевание из группы первичных миопатий, обусловленное мутациями гена *DMD* и дефицитом белка дистрофина в мышечном волокне у людей мужского пола. В обзоре рассмотрены распространённость патологии среди населения, причины дистрофинопатии и роль дистрофина не только в функционировании мышц, но и в архитектурной организации центральной нервной системы. Подробно изложена классификация заболевания с учётом стадий и форм, описаны клинические проявления ранних и поздних этапов развития заболевания, а также психоневрологические, ортопедические, респираторные и кардиоваскулярные нарушения. Подробно представлен разработанный к сегодняшнему дню диагностический алгоритм при подозрении на мышечную дистрофию Дюшенна, биохимический анализ крови, генетические, морфологические (иммуноцитохимическое окрашивание мышц с помощью антител к дистрофину) и инструментальные (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) методы исследования. Особое внимание в диагностике мышечной дистрофии Дюшенна и объективизации нарушений отведено оценочным тестам (шкалы Бэйли и Гриффитс, шкала моторного развития новорождённых Альберта, расширенная шкала моторной функции Хаммерсмита, тест оценки больших моторных функций, тест 6-минутной ходьбы). В обзоре проанализированы достоинства и недостатки современных инвазивных и неинвазивных методов диагностики заболевания с указанием их достоверности и возможности применения на ранних этапах, в том числе и пренатально. В заключение освещено лечение мышечной дистрофии Дюшенна и её наиболее частых осложнений, как широко используемое на практике в настоящее время, так и находящееся на стадии клинических исследований. Подчёркнута значимость реабилитационных мероприятий, увеличивающих продолжительность и повышающих качество жизни пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. Основной задачей анализа доступных источников, посвящённых наиболее актуальным вопросам мышечной дистрофии Дюшенна, послужило стимулирование исследовательской и общественной активности в решении нерешённых проблем на сегодняшний день. **Ключевые слова:** наследственные заболевания, миодистрофия Дюшенна, миопатии, нервно-мышечные заболевания, глюкокортикоиды.

Для цитирования: Гайнетдинова Д.Д., Новоселова А.А. Современные возможности диагностики и лечения мышечной дистрофии Дюшенна. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 530–537. DOI: 10.17816/KMJ2020-530.

Current diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy

D.D. Gaynetdinova, A.A. Novoselova
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked progressive disease from the group of primary myopathies caused by mutations in the *DMD* gene and a lack of dystrophin protein in the muscle fiber in males. The review considered the prevalence of pathology, the most common causes of dystrophinopathy, and the role of dystrophin not only in the functioning of muscles but also in the architectural organization of the Central nervous system. The disease classification based on stages and forms, initial clinical manifestations of the early and late stages of the disease, as well as neuropsychological, orthopedic, respiratory and cardiovascular disorders, are described in detail. The relevant to date diagnostic algorithm for suspected DMD, biochemical blood analysis, genetic, morphological

(immunocytochemical staining of muscles with dystrophin antibodies) and instrumental (ultrasound, MRI) methods of examination are presented in detail. Particular attention in the diagnosis of DMD and objectification of disorders is given to assessment tests [Bailey's and Griffiths scales, Albert's Test of Infant Posture and Motor Assessment Scale, Expanded Hammersmith Functional Motor Scale (HFMS), the Gross Motor Function Measure (GMFM), and the 6-minute walk test (6MWT)]. The review presents the advantages and disadvantages of modern invasive and non-invasive diagnostic techniques of the disease, indicating their reliability and the possibility of application at early stages, including prenatal. In conclusion, the treatment of DMD and its most frequent complications, both widely used in practice and at the stage of clinical research, is highlighted. It was emphasized the importance of rehabilitation measures that improve the duration and quality of life of patients with DMD. The main task of analyzing available sources on the most pressing issues of Duchenne muscular dystrophy was to stimulate research and social activity in resolving unsolved problems today.

Keywords: genetic disorders, Duchenne muscular dystrophy, myopathy, neuromuscular disorders, corticosteroids.

For citation: Gaynetdinova D.D., Novoselova A.A. Current diagnosis and treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 530–537. DOI: 10.17816/KMJ2020-530.

Введение. Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — X-сцепленное прогрессирующее заболевание из группы первичных миопатий. Впервые его клиническую картину описал французский учёный Гийом Бенжамен Арман Дюшенн в 1861 г. и назвал заболевание «парализующей мышечной псевдогипертрофией» [1]. Ген, вызывающий болезнь, был установлен в 1989 г., а тип наследования — в начале XX века. Клиническая картина формы МДД с более поздним началом и медленным течением — форма Беккера — впервые была описана в 1964 г. [2].

Распространённость заболевания в различных источниках варьирует от 1:3500 до 1:6300 живорождённых мальчиков. Так, на 100 тыс. людей мужского пола в США зафиксировано 15,9 случая, в Великобритании — 19,5 [3], в Республике Дагестан — 6,64 [4], в Ростовской области — 4,8 [5], в Чувашской Республике — 2,95 случая [6]. Однако специальных исследований в целом по Российской Федерации не проводилось, в связи с чем распространённость МДД можно считать малоизученной.

Этиология и патогенез. Патогенез при МДД обусловлен дефицитом белка дистрофина в мышечном волокне, возникающим в результате мутаций гена *DMD*, расположенного в области короткого плеча X-хромосомы (локусы Xp21.1–p21.2) [7]. Ген *DMD* состоит из 79 экзонов. Наиболее распространённые причины дистрофинопатии при МДД — внутригенные делеции (65% всех случаев) либо дупликации [8]. Большая часть оставшихся случаев вызвана нонсенс- (50%) и миссенс-мутациями (2%) [9]. Около двух третей случаев заболевания — результат наследования по материнской линии, оставшиеся случаи МДД возникают из-за спонтанных мутаций [10].

Продукт гена *DMD* — белок дистрофин, играет роль амортизатора, позволяющего мыш-

цам сокращаться и расслабляться без повреждения. Дистрофин входит в состав дистрофин-гликопротеинового комплекса — трансмембранного белкового комплекса, включающего дистрогликаны, саркогликаны, дистробревины. Дистрофин выражен в сердечной и скелетной мышцах и расположен на внутриклеточной поверхности сарколеммы рядом с саркомерами, обеспечивая связь между внутриклеточным актиновым цитоскелетом и внеклеточным матриксом.

Недостаток дистрофина приводит к нарушению работы дистрофин-гликопротеинового комплекса, нестабильности мембран, мышечной дегенерации и некрозу мышечных волокон. Нестабильность мембран становится причиной чрезмерного входа Ca^{2+} . Кальций, проникающий через микроразрывы, способствует активации факторов воспаления и некроза — происходит замещение мышц жиром и рубцовой тканью [3, 7, 11]. Кроме того, Ca^{2+} способствует активации фосфолипазы A_2 , которая позволяет высвободиться арахидоновой кислоте. Простагландины и лейкотриены, являющиеся метаболитами арахидоновой кислоты, участвуют в развитии воспаления и мышечной боли, способствуют развитию мышечной слабости [12].

Дистрофин играет важную роль не только в функционировании мышц, но и в архитектурной организации центральной нервной системы, поэтому его дефицит приводит к определённым функциональным последствиям, таким как нарушение целостности синаптических окончаний, снижение синаптической пластичности и интеграции региональных клеточных сигналов. Мутации в дистальной части гена МДД связаны с потерей церебральной изоформы дистрофина, что может объяснить снижение интеллектуальной функции у пациентов с МДД. Эта изоформа дистрофина наи-

более выражена в мозжечке и лимбической системе и играет роль в модификации вызванной активности клеток синапсов, синаптическом созревании и функционировании. Таким образом, отсутствие дистрофина в мозжечке может служить нейробиологическим объяснением неврологических нарушений [13]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга 14 мальчиков с МДД у всех обследованных обнаружено снижение объёма серого вещества и общего объёма мозга [14].

Клиническая картина. В настоящее время выделяют пять клинических стадий развития МДД: преклиническая (досимптомная), ранняя амбулаторная (с сохранённой способностью к самостоятельному передвижению), поздняя амбулаторная (с сохранённой способностью к самостоятельному передвижению), ранняя неамбулаторная (с утраченной способностью к самостоятельному передвижению), поздняя неамбулаторная (с утраченной способностью к самостоятельному передвижению) [3, 15].

Для преклинической (досимптомной) стадии характерна слабовыраженная задержка моторного и речевого развития. Диагноз можно заподозрить на основании семейного анамнеза и данных биохимического анализа крови — повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), её МВ-изоформы (специфического маркера некроза миокарда) [16].

На ранней амбулаторной стадии одним из первых признаков становится задержка раннего психомоторного развития: затруднение поднятия головы, отсутствие ходьбы к 15 мес скорректированного возраста [17]. Также выявляют затруднения при ходьбе, беге или подъёме по лестнице, спотыкания и частые падения, трудности при выполнении прыжков и подпрыгиваний. Характерны положительная проба Говерса, псевдогипертрофия в икроножных, реже в ягодичных и дельтовидных мышцах, ходьба с широко расставленными ногами, на носочках и вразвалочку («утиная походка») [18, 19].

Поздняя амбулаторная стадия характеризуется значительными затруднениями при ходьбе, сложностями при подъёме по лестнице и вставании с пола. Формируется ретракция ахилловых сухожилий. Из-за слабости мышц брюшного пресса и разгибателей бедра происходит наклон таза вперёд с развитием компенсационного гиперлордоза в грудопоясничном отделе позвоночника [20].

На ранней неамбулаторной стадии пациент способен самостоятельно передвигаться на расстояние до 10 м и удерживать вертикальное

положение тела. Появляется необходимость использования кресла-каталки. Происходит нарастание слабости мышц плечевого пояса: при осмотре отмечают «крыловидные лопатки». При недостаточной двигательной активности быстро развиваются контрактуры голеностопных, коленных, тазобедренных, локтевых суставов, а также мелких суставов кисти [21]. Прогрессируют респираторные и сердечно-сосудистые нарушения [22].

Поздний неамбулаторный период характеризуется выраженной мышечной слабостью и атрофией. Пациент не может самостоятельно удерживать положение тела. Осложнения прогрессируют и могут стать причиной летального исхода [23–25].

Наиболее распространённым считают вариант МДД с началом заболевания в 3–5 лет и потерей ходьбы к 11–12 годам. При этом мальчики хорошо развиты физически, контактные, добродушные.

Злокачественное быстропрогрессирующее течение болезни характеризуется началом в 2–3 года, тяжёлым отставанием психического развития (нередко им маскируется мышечная слабость, и ошибочно выставляют диагноз «детский церебральный паралич»), потерей самостоятельного передвижения к 6–7 годам и летальным исходом в 15–18 лет.

Третий клинический вариант течения МДД развивается у пациентов с кушингоидными чертами (лунообразное лицо, стрии на животе, типичные жировые отложения): течение быстрое — первые симптомы в 2–5 лет, потеря ходьбы в 8–9, летальный исход в 18–20 лет [2].

На момент постановки диагноза МДД средний возраст пациентов составляет 4,2–5 лет. Причинами, по которым родители ребёнка обращаются за медицинской помощью, становятся случайное обнаружение стойкого повышения активности КФК (44,3%), задержка моторного развития (15,9%), мышечная слабость (14,0%), повышенный уровень аминотрансфераз в сыворотке крови (9%), семейный характер МДД (7,8%), ходьба на цыпочках (5,2%), умственная отсталость (2,6%), задержка речи (1%), другие симптомы (0,4%) [26].

Боль бывает одной из главных проблем у пациентов с МДД: 50% детей и более испытывают хроническую боль с преимущественной локализацией в шее/спине и ногах, возникающую несколько раз в неделю [27, 28]. Мышечная патология при МДД сопровождается эмоциональными и поведенческими нарушениями: расстройствами аутистического спектра (21%), гиперактивностью (24%), нарушением

внимания (44%), интернализацией (24%) и экстернализацией (15%) [29]. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и расстройства аутистического спектра более распространены среди пациентов с МДД, чем в целом у населения [30].

С помощью шкалы интеллекта Векслера и шкалы Гриффитс с учётом возраста P. Colombo и соавт. не обнаружили у 47 пациентов с МДД корреляцию когнитивных нарушений с тяжестью миодистрофии [13]. Результаты исследования показали, что несоответствие между коэффициентом вербального интеллекта (VIQ) и показателями коэффициента интеллекта (IQ) встречается довольно часто, причём преимущественно нарушается вербальный компонент.

К.Т. Mirski и Т.О. Crawford выявлена связь задержки ходьбы с когнитивными нарушениями: при умственной отсталости у мальчиков с МДД в 3 раза чаще присутствовала задержка формирования функции ходьбы. В результате полученных данных исследователи предложили включить в стандарты диагностики у мальчиков с глобальной задержкой развития обязательный чувствительный тест на содержание КФК в сыворотке крови для раннего выявления МДД [17].

М. Mori-Yoshimura и соавт. диагностировали у 21% пациентов с МДД психические заболевания, у 24% — психические расстройства, у 32,5% — депрессивные тенденции, у всех пациентов — высокую тревожность. Авторами показана бóльшая частота шизофрении и невроза у мальчиков с МДД, чем в общей популяции [14]. Выявлена более высокая распространённость эпилепсии среди пациентов с МДД (6,3%) по сравнению со всем детским населением (0,5–1%). Чаще всего развиваются парциальные припадки (43%), реже — генерализованные тонико-клонические судороги (28,5%) или бессудорожные формы эпилепсии (28,5%) [14, 31].

Наибольшую значимость в клинической картине МДД имеют осложнения, развивающиеся в ранней неамбулаторной стадии и становящиеся причиной ранней смертности пациентов.

Анализ данных за 10 лет (2004–2014) позволил предположить, что наиболее частой причиной смерти у пациентов с МДД бывает умеренная или тяжёлая сердечно-дыхательная недостаточность, причём доли респираторного и кардиального компонентов одинаковы [32]. Прогрессирующая потеря дыхательной функции приводит к рестриктивному типу повреждения лёгких и создаёт у пациентов значительный риск развития тяжёлых респираторных осложнений [33]. Они проявляются во

время сна гиповентиляцией и периодами апноэ, вызывающими утренние головные боли, тошноту, усталость, потерю аппетита и когнитивные нарушения [29].

Поражения сердечно-сосудистой системы при МДД представлены преимущественно неишемической кардиомиопатией, в начале заболевания рестриктивного типа, затем — дилатационного [34]. Также выяснено, что редкими причинами смерти могут быть аспирационная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром после физической нагрузки, кардиореспираторная остановка после незначительной травмы без переломов или полиорганная недостаточность [32]. Помимо кардиологических и респираторных осложнений, при прогрессировании МДД формируется различная ортопедическая патология, возникают мышечно-сухожильные контрактуры [35].

В целом прогноз заболевания неблагоприятный: средняя продолжительность жизни у пациентов с МДД составляет 27,9 года, смерть наступает вследствие кардиологических, респираторных и ортопедических осложнений [2, 36].

Диагностика. Поскольку МДД — заболевание со 100% летальностью в юношеском возрасте, одним из важнейших моментов становится внутриутробная диагностика заболевания. На данный момент в мире разрешена пренатальная диагностика МДД с целью прерывания беременности в случае положительного результата обследования. Наиболее часто используют секвенирование Сэнгера и анализ микросателлитных маркёров дезоксирибонуклеиновой кислоты (STR-анализ) [37].

В настоящее время разработан диагностический алгоритм при подозрении на МДД, включающий биохимический анализ крови, генетические, морфологические (иммуноцитохимическое окрашивание мышц с помощью антител к дистрофину) и инструментальные (ультразвуковое исследование, МРТ) методы исследования [2, 3, 29].

Изменения в биохимическом анализе крови представлены увеличением активности АЛТ, АСТ и КФК [16, 38]. Так, Л.П. Гринию в результате своих многолетних исследований наблюдала у пациентов с МДД повышение активности АЛТ в 5 раз, АСТ — в 4 раза, КФК — в 11 раз и более. При этом автор подчёркивает, что на последней стадии заболевания уровень КФК становится нормальным и даже сниженным [2]. Такого же мнения придерживаются и V.D. Nadarajah и соавт. [39].

Генетическое тестирование включает мультиплексную лигингозависимую амплифика-

цию зонда для поиска делеций и дупликаций, позволяющую идентифицировать до 70% генетических мутаций при МДД, а также секвенирование генов (при отрицательных результатах амплификации) для определения точечных мутаций и небольших делеций/вставок, которое позволяет идентифицировать остальные 25–30% генетических мутаций [2,3,40].

При наличии МДД иммуноцитохимическое окрашивание мышц с помощью антител к дистрофину позволяет определить его отсутствие в мышечном биоптате. При мышечной дистрофии Беккера дистрофин определяется частично, так же, как у женщины-носителя МДД [2].

Некоторые исследователи отмечают недостатки стандартных методов диагностики МДД. К примеру, повышение активности сывороточной КФК может быть недостоверным признаком МДД, так как уровень КФК падает при прогрессировании заболевания из-за потери мышечной ткани либо может быть повышен у здоровых людей в результате физических нагрузок, напряжения или травмы скелетной мышцы. В дополнение к общепринятым методам диагностики авторы предлагают исследование совокупности уровней сывороточных биомаркёров (матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназы, остеопонтина) [39].

«Золотым стандартом» диагностики МДД служат генетическое исследование и биопсия мышц. Однако некоторые исследователи считают, что необходим поиск эффективных неинвазивных методов диагностики МДД на ранних этапах в связи с возрастанием количества пациентов младшего возраста. МРТ мышц — надёжный неинвазивный метод оценки вовлечения мышечных волокон в патологический процесс при нервно-мышечных расстройствах, а потому может быть широко использована на практике. МРТ позволяет обнаружить замещение мышц жировой тканью, а также идентифицировать отёк на ранних стадиях мышечной дегенерации [41,42].

Ещё одним неинвазивным методом оценки вовлечения мышц служит волновая эластрография. Она представляет собой ультразвуковую технику визуализации, которая определяет деформацию и сжимаемость ткани при наружном применении силы, что позволяет количественно оценить жёсткость ткани. Исследователи пришли к выводу, что волновая эластрография — более выгодный метод по сравнению с МРТ за счёт большей чувствительности и возможности мониторинга мышечных изменений даже в раннем возрасте [42].

Особое положение в диагностике МДД занимают оценочные тесты для определения уровня психомоторного развития пациентов. Шкалы Бэйли и Гриффитса специалисты рассматривают в качестве инструмента для оценки скорости развития у ребёнка в младшем возрасте (до 3 лет) и выявления психомоторных задержек на ранних стадиях МДД. В качестве оценочных средств некоторые авторы предлагают использовать тест 6-минутной ходьбы [29]. Существует предположение, что тест 6-минутной ходьбы является сложной задачей для физиотерапевтов в связи с поведенческими проблемами, возникающими у пациентов с МДД. Также люди с мышечной патологией физически слабо развиты и рискуют упасть во время продолжительной нагрузки. Данные проблемы можно решить путём сокращения времени ходьбы до 2 мин. Исследования К. Vill и соавт. показали, что надёжность теста 2-минутной ходьбы сопоставима с надёжностью стандартного теста 6-минутной ходьбы [43].

Пациентов старшего возраста, утративших способность к ходьбе, некоторые исследователи предлагают обследовать с помощью шкалы оценки верхней конечности Брука [3,29]. А. Hunt и соавт. предлагают оценивать моторное развитие и с помощью функциональной шкалы оценки мышечной дистрофии, включающей четыре раздела: «мобильность» (изменение положения тела в пространстве), «повседневная жизнедеятельность», «функция верхней конечности» и «двигательные нарушения» (например, контрактуры конечностей). Эта шкала проста и удобна в применении для оценки пациентов с МДД в возрасте 6 лет и старше [27].

Лечение МДД должно быть мультидисциплинарным, комплексным и адаптированным к профилю пациента, а также к стадии клинического прогрессирования [29]. В настоящее время основная роль в терапии МДД отведена глюкокортикоидам (ГК), в частности преднизолону (0,75 мг/кг в день) и дефлазакорту (0,9 мг/кг в день) [29]. По мнению авторов, данный вид терапии позволяет замедлить прогрессирование заболевания за счёт стимуляции синтеза инсулиноподобного фактора роста и пролиферации миобластов, а также снижения выработки цитокинов и реактивности лимфоцитов, в результате чего происходит увеличение объёма и силы мышц.

А. N. Osorio и соавт. высказывают мнение о том, что прерывистое введение преднизолона и дефлазакорта (с чередованием дней) менее эффективно, но связано с меньшим количеством

побочных эффектов, чем непрерывное введение в течение 10 дней, сменяющееся 10 днями перерыва [29]. Та же тенденция обнаружена и при введении низких доз преднизолон (0,30–0,35 мг/кг в день). В то же время следует учитывать увеличение массы тела и развитие кушингоидного внешнего вида при введении высоких доз ГК [44]. Наряду с замедлением прогрессирования мышечной слабости преднизолон и дефлазакорт улучшают лёгочную функцию, обладают умеренным кардиопротективным эффектом у пациентов 20 лет и старше, а также снижают потребность в хирургическом лечении сколиоза [45].

Помимо ГК, предложена терапия, направленная на процессы транскрипции и трансляции. В настоящий момент единственными средствами, прошедшими доклиническую разработку и достигшими фазы клинических испытаний, остаются препараты аталурен и этеплирсен [29].

Аталурен модулирует аппарат мРНК-трансляции¹ посредством вставки определённых родственных тРНК² близ сайта нонсенс-кодонов, что способствует безошибочному рибосомному считыванию и позволяет преобразовывать нефункциональный усечённый белок в функциональный. Аталурен условно разрешён Европейским агентством лекарственных средств в июле 2014 г. для лечения МДД, вызванной случайной мутацией гена дистрофина, у амбулаторных больных старше 2 лет.

Этеплирсен — антисмысловой олигонуклеотид, предназначенный для пропуска экзона 51, что позволяет восстановить считывание в центральной области гена (в 13% случаев МДД). Было показано, что он повышает количество дистрофина в мышечной ткани в экспериментальном испытании, поэтому препарат был утверждён Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США [29].

Особое внимание учёные уделяют поиску препаратов для минимизации осложнений. Терапию дыхательной недостаточности у пациентов с МДД С.М. McDonald и соавт. предлагают проводить с помощью препарата идебенон в дозе 900 мг/сут [33]. А. Сатасчо в рекомендациях по поддержке дыхательной функции у пациентов с МДД подчёркивает необходимость привлечения пульмонолога, ежегодного проведения оценки форсированной жизненной ём-

кости лёгких, а каждые полгода — насыщения крови O_2 и пиковой скорости кашля [46]. В литературе освещена важность проведения своевременного исследования сна с целью выявления периодов гиповентиляции и апноэ [47], систематического использования физической терапии для предотвращения осложнений на поздних стадиях МДД [48], коррекции ортопедических осложнений и применения технических средств реабилитации [3, 29, 35].

В настоящее время активно идёт разработка экспериментальных методов лечения МДД, в частности заместительной генной терапии. Она может стать эффективным средством лечения МДД, но её использование осложняется размером гена *DMD* — одного из самых больших в геноме человека. Аденоассоциированный вирус считают лучшим способом доставки генов, несмотря на ограниченную упаковочную ёмкость. В качестве одного из препаратов заместительной генной терапии предложен нусинерсен, который становится препаратом выбора при спинальной мышечной атрофии 5q, связанной с мутациями в гене *SMN1*, но по мнению некоторых исследователей он способен повышать вероятность общего выживания и при МДД [45].

Заключение. Таким образом, клинические проявления МДД достаточно хорошо изучены, однако патогенетические механизмы заболевания всё ещё остаются недостаточно исследованными. Несмотря на активный поиск лекарственных препаратов и методов терапии, до сих пор эффективное лечение не разработано. Основной задачей анализа доступных источников, посвящённых наиболее актуальным вопросам МДД, было стимулирование исследовательской и общественной активности в решении нерешённых на сегодняшний день проблем. Необходимы дальнейший поиск новых средств терапии для увеличения продолжительности жизни и совершенствование реабилитационной помощи для повышения качества жизни и облегчения состояния пациентов.

Участие авторов. Д.Д.Г проводила сбор и анализ данных литературы, была руководителем работы; А.А.Н. проводила сбор данных литературы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

¹мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

²тРНК — транспортная рибонуклеиновая кислота.

ЛИТЕРАТУРА

1. Metcalf W.K. Reliability of quantitative muscle testing in healthy children and in children with Duchenne muscular dystrophy using a hand-held dynamometer. *Phys. Ther.* 1988; 68: 977–982. DOI: 10.1093/ptj/68.6.977.
2. Гринио Л.П. *Атлас нервно-мышечных болезней*. М.: Издательский дом АНС. 2004; 168 с. [Grinio L.P. *Atlas nervno-myshechnykh zabolevaniy*. (Atlas of neuromuscular diseases.) Moscow: Izdatel'skiy dom ANS. 2004; 168 p. (In Russ.)]
3. *Рекомендации по ведению пациентов с миодистрофией Дюшенна*. 2-е издание. М.: фонд «Мой-Мио». 2018; 63 с. [*Rekomendatsii po vedeniyu patsientov s miodistrofiei Dyushenna*. (Recommendations for the management of patients with Duchenne myodystrophy.) 2nd ed. Moscow: fond "MoyMio". 2018; 63 p. (In Russ.)]
4. Ахмедова П.Г., Угаров И.В., Умаханова З.Р. и др. Распространённость прогрессирующих мышечных дистрофий Дюшенна/Беккера в Республике Дагестан (по данным Регистра нервно-мышечных заболеваний). *Мед. генетика*. 2015; 14 (1): 20–24. [Achmedova P.G., Ugarov I.V., Umachanova Z.R. et al. Prevalence of progressive Duchenne/Becker muscular dystrophy in Republic of Dagestan (according to the Register of neuromuscular disease. *Meditsinskaya genetika*. 2015; 14 (1): 20–24. (In Russ.)]
5. Амелина С.С., Ветрова Н.В., Пономарёва Т.И. и др. Популяционная генетика наследственных болезней в 12 районах Ростовской области. Нозологический спектр моногенных наследственных болезней. *Валеология*. 2014; (2): 35–42. [Amelina S.S., Vetrova N.V., Ponomareva T.I. et al. The diversity of monogenic hereditary diseases in the twelve districts of the Rostov region. *Valeologiya*. 2014; (2): 35–42. (In Russ.)]
6. Краснов М.В., Краснов В.М., Саваскина Е.Н. и др. Эпидемиология, этнотерриториальные, генетические особенности наследственных болезней у детей Чувашской республики. *Вестн. Чувашского ун-та*. 2010; (3): 119–125. [Krasnov M.V., Krasnov V.M., Savaskina E.N. et al. Epidemiology, ethnoterritorial, genetic, clinically-patogenetic features of some congenital diseases of the Chuvash republic children. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2010; (3): 119–125. (In Russ.)]
7. Влодавец Д.В. Новая таргетная терапия при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2015; (4): 220–220. [Vlodavets D.V. New target therapy for progressive Duchenne muscular dystrophy. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2015; (4): 220–220. (In Russ.)]
8. Trabelsi M., Beugnet C., Deburgrave N. et al. When amid-intronic variation of DMD gene creates an ESE site. *Neuromusc. Dis.* 2014; 24 (12): 1111–1117. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.07.003.
9. Bladen C.L., Salgado D., Monges S., Foncuberta M.E. The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of More than 7,000 Duchenne Muscular Dystrophy Mutations. *Hum. Mutat.* 2015; 36 (4): 395–402. DOI: 10.1002/humu.22758.
10. Aartsma-Rus A., Van Deutekom J.C., Fokkema I.F. et al. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve*. 2006; 34 (2): 135–144. DOI: 10.1002/mus.20586.
11. Дубинин М.В., Старинец В.С., Теньков К.С. и др. Влияние мышечной дистрофии Дюшенна на транспорт ионов кальция в митохондриях скелетной мускулатуры. В сб.: *Соврем. пробл. мед. и естественных наук*. 2019; 168–169. [Dubinin M.V., Starinets V.S., Ten'kov K.S. et al. Effect of Duchenne muscular dystrophy of calcium ion transport in skeletal muscle mitochondria. In: *Sovremennyye problemy meditsiny i estestvennykh nauk*. 2019; 168–169. (In Russ.)]
12. Hoxha M. Duchenne muscular dystrophy: Focus on arachidonic acid metabolites. *Biomed. Pharmacotherapy*. 2019; 110: 796–802. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.034.
13. Colombo P., Nobile M., Tesi A. et al. Assessing mental health in boys with Duchenne muscular dystrophy: emotional, behavioural and neurodevelopmental profile in an Italian clinical sample. *Eur. J. Pediatric Neurol.* 2017; 21: 639–647. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.02.007.
14. Mori-Yoshimura M., Mizuno Y., Yoshida S. et al. Psychiatric and neurodevelopmental aspects of Becker muscular dystrophy. *Neuromusc. Disord.* 2019; 29 (12): 930–939. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.09.006.
15. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological, psychosocial management. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (1): 77–93. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
16. McMillan H.J., Gregas M., Darras B.T. et al. Serum transaminase levels in boys with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatrics*. 2011; 127 (1): e132–e136. DOI: 10.1542/peds.2010-0929.
17. Mirski K.T., Crawford T.O. Motor and cognitive delay in Duchenne muscular dystrophy: Implication for early diagnosis. *J. Pediatrics*. 2014; 165 (5): 1008–1010. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.07.006.
18. Sussman M. Duchenne muscular dystrophy. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2002; 10: 138–151. DOI: 10.5435/0012-4635-200203000-00009.
19. Абдрахманова Ж. Клинико-диагностические аспекты верификации мышечной дистрофии Дюшенна. *Клин. мед. Казахстана*. 2012; (4): 97–100. [Abdrakhmanova Zh. Clinical and diagnostic aspects of verification of Duchenne muscular dystrophy. *Journal of clinical medicine of Kazakhstan*. 2012; (4): 97–100. (In Russ.)]
20. Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P. *Adams and Victor's Principles of neurology*. McGraw-Hill education. 2014; 1427–1430.
21. Mattar F.L., Sobreira C. Hand weakness in Duchenne muscular dystrophy and its relation to physical disability. *Neuromusc. Dis.* 2008; 18 (3): 193–198. DOI: 10.1016/j.nmd.2007.11.004.
22. Arun R., Srinivas S., Mehdian S.M. Scoliosis in Duchenne's muscular dystrophy: a changing trend in surgical management. *Eur. Spine J.* 2010; 19: 376–383. DOI: 10.1007/s00586-009-1163-x.
23. Matsumura T., Saito T., Fujimura H. et al. A longitudinal cause-of-death analysis of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2011; 51 (10): 743–750. DOI: 10.5692/clinicalneuro.51.743.
24. Повереннова И.Е., Захаров А.В., Черникова В.В. Анализ клинических и инструментальных параметров, характеризующих кардиомиопатию при различных формах прогрессирующих мышечных дистрофий. *Саратовский науч.-мед. ж.* 2017; (1): 160–164. [Poverennova I.E., Zakharov A.V., Chernikova V.V. The analysis of the clinical and tool parameters characterizing a cardiomyopathy at various forms of the progressing muscular dystrophies. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2017; (1): 160–164. (In Russ.)]
25. Черникова В.В., Повереннова И.Е., Качковский М.А. Прогнозирование риска развития кардиомиопатии у детей с миодистрофией Дюшенна. *Ульяновский мед.-биол. ж.* 2016; (4): 37–42. [Chernikova V.V., Poverennova I.E., Kachkovskiy M.A. Prognostication of the risk of development of cardiomyopathy in children with myodystrophy of Duchenne. *Ulyanovskiy med.-biol. zh.* 2016; (4): 37–42. (In Russ.)]

kova V.V., Poverennova I.E., Kachkovskiy M.A. Predicting risk for cardiomyopathy in children with Duchenne muscular dystrophy. *Ul'yanovskiy medico-biologicheskij zhurnal*. 2016; (4): 37–42. (In Russ.)]

26. D'Amico A., Catteruccia M., Baranello G. et al. Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Italy in the last decade: critical issues and areas for improvements. *Neuromusc. Dis.* 2017; 27: 447–451. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.06.555.

27. Hunt A., Carter B., Abbott J. et al. Pain experience, expression and coping in boys and young men with Duchenne Muscular Dystrophy — A pilot study using mixed methods. *Eur. J. Pediatric Neurol.* 2016; 20: 630–638. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.03.002.

28. Lager C., Kroksmark A.-K. Pain in adolescents with spinal muscular atrophy and Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Eur. J. Pediatric Neurol.* 2015; 19: 537–546. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.04.005.

29. Osorio A.N., Cantillo J.M., Salas A.C. et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurologia*. 2019; 34 (7): 469–481. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.01.001.

30. Ricotti V., Mandy W.P., Scoto M., Pane M. Neurodevelopmental, emotional and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. *Development. Med. Child Neurol.* 2016; 58: 77–84. DOI: 10.1111/dmcn.12922.

31. Pane A., Messina S., Bruno D. et al. Duchenne muscular dystrophy and epilepsy. *Neuromusc. Dis.* 2013; 23: 313–315. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.01.011.

32. Van Ruiten H.J.A., Betollo C.M., Cheetham T. et al. Why are some patients with Duchenne muscular dystrophy dying young: An analysis of causes of death in North East England. *Eur. J. Pediatric Neurol.* 2016; 20: 904–909. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.07.020.

33. McDonald C.M., Meier T., Voit T. et al. Idebnone reduced respiratory complications in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2016; 26 (8): 473–480. DOI: 10.1016/j.nmd.2016.05.008.

34. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *JACC.* 2018; 72 (14): e91–e220. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.054.

35. Griffet J., Decroq L., Rauscent H. et al. Lower extremity surgery in muscular dystrophy. *Orthopaed. Traum. Surg. Res.* 2011; 97 (6): 634–638. DOI: 10.1016/j.otrs.2011.04.010.

36. Passamano L., Taglia A., Palladino A. Improvement of survival in Duchenne muscular dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta. Myol.* 2012; 31 (2): 121–125. PMID: 23097603.

37. Dinh L.T., Tran V.K., Luong L.H. et al. Assesment of 6 STR loci for prenatal diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. *Taiwanese J. Obstet. Gynecol.* 2019; 58: 645–649. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.07.011.

38. Zhu Y., Zhang H., Sun Y. Serum enzyme profiles differentiate five types of muscular dystrophy. *Dis. Markers.* 2015; 2015: 543282. DOI: 10.1155/2015/543282.

39. Nadarajah V.D., van Putten M., Chaouch A. et al. Serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a biomarker for monitoring disease progression in Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Neuromusc. Dis.* 2011; 21 (8): 569–578. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.05.011.

40. Hwa H.-L., Chang Y.-Y., Chen C.-H. et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification identification of deletions and duplications of the Duchenne muscular dystrophy gene in Taiwanese subjects. *J. Formosan Medial Assoc.* 2007; 106 (5): 339–346. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60318-1.

41. Kwon J.M., Abdel-Hamid H.Z., Al-Zaidy S.A. et al. Clinical follow-up for Duchenne muscular dystrophy newborn screening: a proposal. *Muscle & Nerve.* 2016; 54: 186–191. DOI: 10.1002/mus.25185.

42. Pichiecchio A., Alessandrino F., Bortolotto C. et al. Muscle ultrasound elastography and MRI in preschool children with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromusc. Dis.* 2018; 28: 476–483. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.02.007.

43. Vill K., Ille L., Schroeder S.A. et al. Six-minute walk test versus two-minute walk test in children with Duchenne muscular dystrophy: Is more time more information? *Eur. J. Pediatric Neurol.* 2015; 19: 640–646. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.08.002.

44. Moxley R.T., Ashwal S., Pandya S. Practice parameter corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2005; 64 (1): 13–20. DOI: 10.1212/01.WNL.0000148485.00049.B7.

45. Ke Q., Zhao Z.-Y., Mendell J.R. et al. Progress in treatment and newborn screening for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *World J. Pediatrics.* 2019; 15: 219–225. DOI: 10.1007/s12519-019-00242-6.

46. Camacho A. Distrofia muscular de Duchenne. *An. Pediatr. Contin.* 2014; 12: 47–54. DOI: 10.1016/S1696-2818(14)70168-4.

47. Mellies U., Ragette R., Schwake C. et al. Daytime predictors of sleep disordered breathing in children and adolescents with neuromuscular disorders. *Neuromusc. Dis.* 2003; 13: 123–128. DOI: 10.1016/S0960-8966(02)00219-5.

48. Tzeng A.C., Bach J.R. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest.* 2000; 118: 1390–1396. DOI: 10.1378/chest.118.5.1390.

Влияние количества детей в семье на продолжительность грудного вскармливания и охват вакцинацией

Анна Владимировна Алексеева*, Елена Николаевна Берёзкина,
Карина Евгеньевна Моисеева, Шалва Демнаевич Харбедия

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский
университет, г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Цель. Оценка влияния количества детей в семье на продолжительность грудного вскармливания и охват вакцинацией.

Методы. На базе семи детских поликлиник г. Санкт-Петербурга методом случайной выборки по специально разработанной форме «Анкета матери ребёнка в возрасте 1 года» было проведено анонимное анкетирование 1724 матерей, имевших детей в возрасте 1 года. Анкета включала 20 закрытых и открытых вопросов. В неё входили вопросы: (1) о сроках прикладывания к груди в акушерском стационаре; (2) о причинах и сроках отказа матерей от грудного вскармливания; (3) о наличии или отсутствии у ребёнка прививок на первом году жизни согласно Национальному календарю прививок; (4) о причинах отказа матерей от вакцинации детей.

Результаты. Доля матерей, начавших искусственное вскармливание в организациях родовспоможения сразу после рождения ребёнка, была наименьшей среди женщин, для которых этот ребёнок был первенцем (3,4%), а наибольшей — среди многодетных (11,3%). В среднем матери, имевшие одного ребёнка, кормили грудью до $7,36 \pm 0,11$ мес, двух детей — до $8,29 \pm 0,11$ мес, трёх и более детей — до $8,78 \pm 0,10$ мес. Однофакторный дисперсионный анализ выявил влияние количества детей в семье на продолжительность грудного вскармливания ($F=3,3$). Корреляционный анализ позволил установить, что с увеличением количества детей в семье снижается доля женщин, продолжавших кормление грудным молоком до 3 и 6 мес ($r_{xy} = -0,82$ и $r_{xy} = -0,88$ соответственно), и растёт доля матерей, продолжавших кормить ребёнка грудью после достижения им 1 года ($r_{xy} = 0,89$). В семьях с одним ребёнком не были вакцинированы согласно Национальному календарю профилактических прививок 12,3% детей, с двумя — 17,7%, с тремя и более — 28,1%. Выявлено значительное межгрупповое влияние количества детей в семье на охват вакцинацией ($F=48,7$). С увеличением количества детей в семье снижается охват прививками, как в целом ($r_{xy} = -0,88$), так и против отдельных инфекций, среди которых гепатит В, дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит, корь и краснуха (r_{xy} от $-0,80$ до $-0,90$).

Вывод. Количество детей в семье влияет на отказы матерей от грудного вскармливания и вакцинации: чем больше детей в семье, тем более длительное грудное вскармливание, но меньший охват вакцинацией по причине состояния здоровья детей на первом году жизни.

Ключевые слова: грудное вскармливание, вакцинация, анкетирование, матери, дети первого года жизни, причины отказов.

Для цитирования: Алексеева А.В., Берёзкина Е.Н., Моисеева К.Е., Харбедия Ш.Д. Влияние количества детей в семье на продолжительность грудного вскармливания и охват вакцинацией. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 538–543. DOI: 10.17816/KMJ2020-538.

The impact of the number of children in the family on the breastfeeding duration and vaccination coverage

A.V. Alekseeva, E.N. Berezkina, K.E. Moiseeva, Sh.D. Kharbediya
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To assess the impact of the number of children in the family on breastfeeding duration and vaccination coverage.

Methods. 1724 mothers of 1-year old children were randomly chosen from seven children's polyclinics in St. Petersburg for an anonymous survey that was conducted by a specially designed form "Questionnaire of a mother of 1-year old children". The questionnaire comprised of 20 open-ended and closed-ended questions, and included questions about: (1) timing of the attachment to the breast in obstetric hospitals; (2) causes and timing of breastfeeding abandonment; (3) presence or absence of vaccinations in the first year of life according to the National preventive vaccination schedule; (4) and reasons for mothers refusing to vaccinate their children.

Results. The proportion of mothers who started artificial feeding in maternity wards immediately after the birth of the baby was the smallest among women for whom this baby was the first-born (3.4%), and the largest among families with many children (11.3%). On average, mothers with one child are breastfed until 7.36 ± 0.11 months, with two children until 8.29 ± 0.11 months, with three or more children until 8.78 ± 0.10 months. By using one-way analysis of variance (ANOVA), it was shown the effect of the number of children in the family on the duration of breastfeeding ($F=3.3$). Correlation analysis revealed the negative relationship of the number of children in the family with the proportion of women who continued breastfeeding until 3 and 6 months ($r_{xy} = -0.82$ and $r_{xy} = -0.88$, respectively), and positive relationship with the proportion of mothers who continued to breastfeeding the baby after reaching a year ($r_{xy} = 0.89$). 12.3% of children of one-child families were not vaccinated according to the National preventive vaccination schedule, 17.7% with two-child families, 28.1% in families with three or more children. It was revealed the significant cross-group effect of the number of children in the family to vaccination coverage ($F=48.7$). With an increase in the number of children in the family, vaccination coverage decreases, both in general ($r_{xy} = -0.88$) and against individual infections, including hepatitis B, diphtheria, whooping cough, tetanus, polio, measles and rubella (r_{xy} from -0.80 to -0.90).

Conclusion. The number of children in a family impacts mothers' refusals of breastfeeding and vaccination; the more children in a family, the more prolonged breastfeeding, but less vaccination coverage due to the health status of children in the first year of life.

Keywords: breastfeeding, vaccination, questioning, mothers, children of the first year of life, causes of failure.

For citation: Alekseeva A.V., Berezkina E.N., Moiseeva K.E., Kharbediya Sh.D. The impact of the number of children in the family on the breastfeeding duration and vaccination coverage. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 538–543. DOI: 10.17816/KMJ2020-538.

Актуальность. Младенческий возраст — период бурного роста и развития детского организма, который является основополагающим для нормального развития речи, двигательной активности, терморегуляции, становления психики и других функций [1, 2]. Среди факторов, определяющих здоровье детей этой возрастной группы, более половины относится к условиям и образу жизни семьи и во многом обусловлено стереотипом её поведения [3]. Таким образом, состояние здоровья ребёнка первого года жизни будет в значительной мере зависеть от возраста и уровня культуры матери, психологического климата семьи, её состава, жилищных условий, медицинской активности родителей, характера вскармливания и др.

В течение первых 12 мес происходит стремительное развитие всех систем организма, поэтому питание ребёнка в этот период имеет огромное значение [4]. Нет никаких сомнений, что «золотым стандартом» вскармливания ребёнка первого года жизни служит материнское молоко [5]. Рациональное естественное вскармливание — важнейший фактор первичной профилактики заболеваний детского возраста, ко-

торый обеспечивает ребёнку долгосрочную защиту, формируя основу будущего здоровья. Кроме того, защита организма ребёнка от воздействия внешних факторов среды достигается за счёт проведения вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний, согласно Национальному календарю профилактических прививок [6–8]. Однако на сегодняшний день проблема отказов как от грудного вскармливания, так и от вакцинации детей, стоит очень остро и имеет чётко выраженный социальный аспект [9, 10].

Поскольку состояние здоровья детей, их физическое и нервно-психическое развитие в значительной степени зависят от условий, образа жизни и медицинской активности семьи, оценка влияния количества детей в семье на причины отказов матерей от грудного вскармливания и вакцинации представляет собой актуальную тему для исследования.

Цель исследования — оценка влияния количества детей в семье на продолжительность грудного вскармливания и охват вакцинацией.

Материалы и методы. Исследование проводили на базе семи детских поликлиник г. Санкт-Петербурга по специально разрабо-

Таблица 1. Распределение матерей по продолжительности грудного вскармливания на первом году жизни ребёнка в зависимости от количества детей в семье, % (абс.)

Продолжительность грудного вскармливания	Один ребёнок	Два ребёнка	Три ребёнка и более
На искусственном вскармливании с рождения	3,4 (32)	10,5 (65)	11,3 (20)
3 мес	23,8 (222)	9,8 (60)	7,5 (13)
6 мес	33,8 (316)	28,9 (178)	19,6 (34)
9 мес	10,8 (101)	9,1 (56)	16,9 (29)
12 мес	16,8 (157)	24,9 (153)	21,8 (38)
Продолжали кормить после 1 года	11,4 (107)	16,8 (103)	22,9 (40)
Итого	100,0 (935)	100,0 (615)	100,0 (174)

танной форме «Анкета матери ребёнка в возрасте 1 года». Методом случайной выборки было проведено анонимное анкетирование 1724 матерей, имевших детей в возрасте 1 года, родившихся в 2016–2017 гг. [11]. Распределение женщин по числу детей в семье показало, что более чем в половине случаев это были однодетные семьи — 54,2% (935 матерей), семей с двумя детьми было 35,7% (615 матерей), с тремя и более — 10,1% (174 матери). В среднем число детей в семье — $1,74 \pm 0,09$ ребёнка. Средний возраст матери, участвовавшей в исследовании, составил $30,6 \pm 0,12$ года. Матери самостоятельно заполняли анкетную форму после приёма детей у участковых педиатров или врачей-специалистов во время прохождения медицинских осмотров, предусмотренных приказом Минздрава по достижении ребёнком 1 года [12]. Согласием служило заполнение анкеты.

«Анкета матери ребёнка в возрасте 1 года» включала 20 закрытых и открытых вопросов. В неё входили вопросы:

- о сроках прикладывания к груди в акушерском стационаре;
- о причинах и сроках отказа матерей от грудного вскармливания;
- о наличии или отсутствии у ребёнка прививок на первом году жизни согласно Национальному календарю прививок;
- о причинах отказа матерей от вакцинации детей и др.

Для проведения настоящего исследования был взят объём выборки, соответствующий исследованиям средней точности с доверительным коэффициентом 2, что соответствует вероятности 0,954. В качестве генеральной совокупности были взяты 9878 детей, проходивших медицинские осмотры по достижении ими 1 года в соответствии со списками, предоставленными детскими поликлиниками

(отделениями). Мера точности составила 0,02, соответственно достоверность выборки доказана, ошибка в исследовании не превышает 2,2%.

Математическая обработка данных проведена с использованием электронных таблиц MS Office Excel 2010 и пакета статистических программ PASW STATISTICS. Рассчитывали относительные величины частоты и распределения качественных показателей, средние арифметические значения количественных показателей и их стандартные ошибки. Связь между количественными показателями оценивали с помощью параметрического критерия r Пирсона, а между качественными показателями — с помощью непараметрического критерия χ^2 Пирсона. Различия между количественными показателями в группах оценивали посредством расчёта t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Для подтверждения гипотезы о влиянии количества детей в семье на продолжительность грудного вскармливания и охват вакцинацией применяли однофакторный дисперсионный анализ с использованием критерия Фишера (F). Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$, доверительный интервал с надёжностью 95%.

Результаты и обсуждение. Оценка влияния количества детей в семье на продолжительность грудного вскармливания выявила, что чем больше число детей в семье, тем более длительно матери продолжали кормление ребёнка грудным молоком. В среднем матери, имевшие одного ребёнка, кормили грудью до $7,36 \pm 0,11$ мес, двух детей — до $8,29 \pm 0,11$ мес, трёх и более — до $8,78 \pm 0,10$ мес. Присутствовала достоверная разница ($t > 2$) между средними сроками грудного вскармливания у матерей с одним, двумя, тремя и более детьми.

Как видно из табл. 1, наименьшая доля матерей, начавших искусственное вскармливание

Таблица 2. Удельный вес отдельных причин отказов матерей от грудного вскармливания на первом году жизни ребёнка в зависимости от количества детей в семье, % (абс.)

Причина отказа от грудного вскармливания	Один ребёнок	Два ребёнка	Три ребёнка и более
Отсутствие молока	29,3 (274)	36,4 (224)	46,8 (81)
Отказ ребёнка от груди	16,8 (157)	8,8 (54)	4,8 (8)
Болезнь матери	7,9 (74)	2,1 (13)	4,2 (7)
Болезнь ребёнка	6,2 (58)	3,7 (23)	9,7 (17)
Необходимость выхода на работу/ учёбу	3,8 (36)	13,2 (81)	8,5 (15)
Нежелание матери продолжать грудное вскармливание	2,9 (27)	23,9 (147)	19,5 (34)

сразу после рождения ребёнка в организациях родовспоможения, была среди женщин, у которых этот ребёнок был первенцем (3,4%), а наибольшая — среди многодетных (11,3%). При этом среди респонденток с одним ребёнком максимальный удельный вес отказов от грудного вскармливания приходился на 3 и 6 мес жизни ребёнка (23,8 и 33,8% соответственно), среди матерей с двумя детьми — на 6 и 12 мес (28,9 и 24,9%), а у многодетных матерей — на 12 мес и более (21,8 и 22,9%).

Однофакторный дисперсионный анализ выявил влияние количества детей в семье на продолжительность грудного вскармливания ($F=3,3$; $p < 0,05$). Корреляционный анализ показал, что с увеличением количества детей в семье снижается доля женщин, продолжавших кормление грудным молоком до 3 и 6 мес ($r_{xy} = -0,82$ и $r_{xy} = -0,88$ соответственно), растёт доля матерей, сразу после рождения начавших искусственное вскармливание, а также респонденток, продолжавших кормить грудью ребёнка и после достижения им 1 года ($r_{xy} = 0,80$ и $r_{xy} = 0,89$).

В ходе исследования были проанализированы причины отказов матерей от грудного вскармливания. Выявлено, что отсутствие молока у матери было ведущей причиной прекращения кормления грудью у всех женщин вне зависимости от количества детей в семье. Однако с увеличением количества детей у матери доля отказов её от естественного вскармливания ребёнка по этой причине росла и у многодетных матерей, составив 46,8%.

Оценка субъективных причин отказов женщин от грудного вскармливания выявила, что в семьях с одним ребёнком матери наиболее часто прекращали кормление грудью вследствие отказа ребёнка от груди (16,8%), а респондентки с двумя, а также с тремя и более детьми — по причине нежелания матери продолжать

грудное вскармливание (23,9 и 19,5% соответственно). Кроме того, значительная доля матерей, воспитывающих двоих детей, прекращали кормить ребёнка грудью из-за необходимости выхода на работу/учёбу (13,2%). Основные причины отказов от грудного вскармливания у матерей с различным числом детей в семье представлены в табл. 2.

Оценка влияния количества детей в семье на причины отказа от грудного вскармливания с помощью коэффициента корреляции показала, что чем больше детей в семье, тем ниже доля отказов вследствие отказа ребёнка от груди ($r_{xy} = -0,88$) и выше — из-за отсутствия молока у матери ($r_{xy} = 0,87$).

Анализ охвата вакцинацией детей на первом году в зависимости от количества детей в семье показал, что в семьях с одним ребёнком вакцинированы согласно Национальному календарю профилактических прививок 87,7% детей, с двумя — 82,3%, с тремя и более — 71,9%. Проведённый анализ зависимости охвата вакцинацией от количества детей в семье показал наличие обратной корреляционной связи между показателями ($r_{xy} = -0,88$). Соответственно, чем больше количество детей в семье, тем ниже охват вакцинопрофилактикой.

Оценка охвата вакцинопрофилактикой от отдельных заболеваний, входящих в Национальный календарь, показала, что в семьях, воспитывающих одного ребёнка, был самый высокий охват вакцинацией против всех инфекционных заболеваний, за исключением эпидемического паротита (табл. 3). А в многодетных семьях зарегистрирован самый низкий охват вакцинопрофилактикой против гепатита В, дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита, кори и краснухи.

Оценка влияния количества детей в семье на охват вакцинацией с помощью критерия Фишера показала наличие статистически

Таблица 3. Охват детей вакцинопрофилактикой отдельных заболеваний на первом году жизни ребёнка в зависимости от количества детей в семье, % (абс.)

Заболевание	Один ребёнок	Два ребёнка	Три ребёнка и более
Гепатит В	90,9 (850)	87,9 (541)	80,7 (140)
Туберкулёз	93,4 (873)	83,1 (511)	85,9 (149)
Пневмококковая инфекция	73,7 (689)	59,8 (368)	71,9 (125)
Дифтерия	75,1 (702)	67,4 (415)	59,6 (104)
Коклюш	70,4 (658)	69,1 (425)	59,6 (104)
Столбняк	73,7 (689)	65,8 (405)	59,6 (104)
Полиомиелит	66,9 (626)	65,8 (405)	57,8 (101)
Гемофильная инфекция	45,6 (426)	33,7 (207)	38,5 (67)
Корь	48,1 (450)	47,3 (291)	28,1 (47)
Краснуха	42,8 (400)	42,3 (260)	28,3 (49)
Эпидемический паротит	36,8 (344)	42,9 (264)	28,6 (50)

значимых различий между группами ($F=48,7$; $p < 0,001$). Оценка влияния количества детей в семье на охват вакцинопрофилактикой отдельных заболеваний с помощью коэффициента корреляции выявила, что чем больше детей в семье, тем выше доля отказов от вакцинопрофилактики против гепатита В ($r_{xy} = -0,87$), дифтерии ($r_{xy} = -0,90$), коклюша ($r_{xy} = -0,81$), столбняка ($r_{xy} = -0,89$), полиомиелита ($r_{xy} = -0,82$), кори ($r_{xy} = -0,80$) и краснухи ($r_{xy} = -0,80$).

Главной причиной отказа от прививок у детей на первом году жизни была объективная причина — медицинский отвод по состоянию здоровья ребёнка. В семьях с одним ребёнком доля отказов от иммунопрофилактики инфекционных заболеваний по причине медицинского отвода была наименьшая и составляла 62,5%, в семьях с двумя детьми — 69,8%, а в многодетных семьях — 71,4%. Проведённый анализ зависимости доли отказов от вакцинации по причине медицинского отвода от количества детей в семье показал наличие прямой корреляционной связи между показателями ($r_{xy} = 0,83$).

Таким образом, установлено, что количество детей в семье влияет на причины отказов матерей от вакцинации, так как с увеличением количества детей в семье повышалась доля отказов по объективным причинам и соответственно снижалась по субъективным.

ВЫВОДЫ

1. Наименьшая доля матерей, начавших искусственное вскармливание в организациях родовспоможения сразу после рождения ребёнка, отмечена среди женщин, у которых этот ребё-

нок был первенцем (3,4%), а наибольшая — среди многодетных (11,3%).

2. Чем больше число детей в семье, тем дольше матери продолжают грудное вскармливание. При этом матери, имеющие одного ребёнка, наиболее часто кормят грудью до 3 и 6 мес, двух детей — до 6 и 12 мес, а многодетные матери продолжают грудное вскармливание до достижения ребёнком 1 года и более.

3. Основной причиной отказа от грудного вскармливания у матерей вне зависимости от количества детей в семье была объективная причина — отсутствие молока. Однако у респонденток, воспитывающих двух и более детей, субъективная причина, связанная с нежеланием матери продолжать кормление грудью, по значимости выходит на 2-е ранговое место среди всех причин отказов от грудного вскармливания, а в однодетных семьях — на последнее.

4. С увеличением количества детей в семье растёт доля отказов от грудного вскармливания по причине отсутствия молока и снижается из-за отказа ребёнка от груди.

5. Чем больше детей в семье, тем ниже охват вакцинопрофилактикой на первом году жизни ребёнка. В семьях с одним ребёнком зарегистрирован самый высокий охват вакцинацией против всех заболеваний, входящих в Национальный календарь профилактических прививок (за исключением эпидемического паротита), а в многодетных семьях — самый низкий охват вакцинопрофилактикой против таких инфекций, как гепатит В, дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит, корь и краснуха.

6. Основной причиной отказа от вакцинопрофилактики на первом году жизни у матерей

вне зависимости от количества детей в семье была объективная причина — медицинский отвод по состоянию здоровья ребёнка. С увеличением количества детей в семье растёт число отказов по объективным причинам и снижается по субъективным.

Участие авторов. А.В.А. отвечала за сбор и анализ результатов; Е.Н.Б. проводила исследование; К.Е.М. — анализ результатов и руководитель работы; Ш.Д.Х. проводил исследование.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов Д.О. *Руководство по перинатологии*. СПб.: Информнавигатор. 2015; 1216 с. [Ivanov D.O. *Rukovodstvo po perinatologii*. (Guide on Perinatology.) Saint Petersburg: Informnavigator. 2015; 1216 p. (In Russ.)]
2. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Федосеева Т.А. Современные возможности поддержки грудного вскармливания. *Детская медицина Северо-Запада*. 2012; 3 (4): 36–42. [Ivanov D.O., Petrenko Y.V., Fedoseyeva T.A. Modern possibilities of breast feeding support. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2012; 3 (4): 36–42. (In Russ.)]
3. Пивень Е.А. Состояние здоровья детей раннего возраста и функции семьи. *Бюлл. НИИ социал. гигиены, экономики и управления здравоохран. им. Н.А. Семашко*. 2003; (6): 52–55. [Piven' Ye.A. The health status of young children and family functions. *Byulleten' Nauchno-issledovatel'skogo instituta sotsial'noy gigieny, ekonomiki i upravleniya zdravookhraneniem im. N.A. Semashko*. 2003; (6): 52–55. (In Russ.)]
4. Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Алексеева А.В., Харбедия Ш.Д. Оценка влияния продолжительности грудного вскармливания на здоровье ребёнка. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (4): 578–582. [Yur'ev V.K., Moiseeva K.E., Alekseeva A.V., Harbediya S.D. Evaluation of the effect of breastfeeding duration on child health. *Kazan Medical Journal*. 2019; 100 (4): 578–582. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2019-578.
5. Пастбина И.М., Игнатова О.А., Меньшикова Л.И. Организационные аспекты исключительно грудного вскармливания здоровых новорождённых. *Социал. аспекты здоровья населения*. 2018; (4): 7. [Pastbina I.M., Ignatova O.A., Men'shikova L.I. Organizational context of exclusive breastfeeding of healthy newborns. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2018; (4): 7. (In Russ.)] DOI: 10.21045/2071-5021-2018-62-4-7.
6. Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Мыскина Н.А. и др. Причины нарушения графика вакцинации детей раннего возраста. *Педиатр*. 2019; 10 (3): 31–36. [Chernova T.M., Timchenko V.N., Myskina N.A. et al. Causes of violation of the vaccination schedule for young children. *Pediatr*. 2019; 10 (3): 31–36. (In Russ.)] DOI: 10.17816/PED10331-36.
7. Намазова-Баранова Л.С., Федосеев М.В., Баранов А.А. Новые горизонты Национального календаря профилактических прививок. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2019; 18 (1): 13–30. [Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Baranov A.A. New horizons of National Immunization Calendar. *Current pediatrics*. 2019; 18 (1): 13–30. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v18i1.1988.
8. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Колтунова Е.С. и др. Национальный календарь профилактических прививок: качество исполнения и определяющие факторы. *Эпидемиол. и вакцинопрофил.* 2019; 18 (2): 97–103. [Platonova T.A., Golubkova A.A., Koltunova E.S. et al. National Vaccination Schedule: Quality of performance and determining factors. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2019; 18 (2): 97–103. (In Russ.)] DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-2-97-103.
9. Иванов Д.О., Орёл О.В., Моисеева К.Е. и др. Роль врачей неонатологов и участковых педиатров в поддержке грудного вскармливания. *Медицина и орг. здрав.* 2019; 4 (1): 3–9. [Ivanov D.O., Orel O.V., Moiseeva K.Y. et al. The role of neonatologists and site pediatricians in supporting breastfeeding. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya*. 2019; 4 (1): 3–9. (In Russ.)]
10. Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Алексеева А.В. Основные причины отказов от грудного вскармливания. *Социал. аспекты здоровья населения*. 2019; (2): 5. [Yurev V.K., Moiseeva K.E., Alekseeva A.V. Main reasons for refusing breastfeeding. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2019; (2): 5. (In Russ.)] DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-2-5.
11. Алексеева А.В. Современные проблемы организации вакцинации детей в детских поликлиниках. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (6): 965–969. [Alekseeva A.V. Modern problems of organizing vaccination of children in children's clinics. *Kazan Medical Journal*. 2019; 100 (6): 965–969. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2019-965.
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10.08.2017 №514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних». <https://base.garant.ru/71748018/> (дата обращения: 22.02.2020). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of August 10, 2017 No 514n "About the procedure for conducting preventive medical examinations of minors". <https://base.garant.ru/71748018/> (access date: 22.02.2020). (In Russ.)]

Практика применения и пути совершенствования критериев установления степени утраты профессиональной трудоспособности на территории Российской Федерации

Михаил Александрович Севастьянов^{1*}, Галина Олеговна Пенина¹,
Ирина Владимировна Деденева¹, Наталья Петровна Чистякова¹,
Игорь Александрович Божков²

¹Санкт-Петербургский институт усовершенствования
врачей-экспертов, г. Санкт-Петербург, Россия;

²Северо-Западный Государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Цель. Оценить практику применения действующих в настоящее время «Временных критериев по определению степени утраты профессиональной трудоспособности» в различных субъектах Российской Федерации и обосновать основные направления их совершенствования.

Методы. Проведён анализ экспертных решений по установлению степени утраты профессиональной трудоспособности, принятых в период с 2015 по 2017 гг. в 77 субъектах Российской Федерации по двум нозологическим формам: (1) последствия травм нижней конечности (Т93) и (2) двусторонняя нейросенсорная тугоухость (Н83.3). Проведён сравнительный анализ экспертных решений, принятых с использованием действующих и предложенных авторами критериев, в двух субъектах Российской Федерации в 2018 г. В ходе анализа использовали методы описательной статистики.

Результаты. С учётом высокого уровня вариативности принятия экспертных решений в субъектах РФ по аналогичным экспертным случаям (коэффициент вариации 21,6%) авторами сделан вывод о необходимости изменения подходов к методологии оценки характера профессиональной деятельности (квалификации, качества и объёма труда, способности к его выполнению). Использование предложенных авторами критериев, базирующихся на концепции разумного приспособления, позволило достоверно снизить вариативность принятых решений в «пилотных» регионах, коэффициент вариации снизился с 21,25 до 7,43%.

Вывод. Высокая вариативность принимаемых решений в ходе экспертизы степени утраты профессиональной трудоспособности связана с несовершенством методики и критериев оценки профессиональной деятельности пострадавших; использование предлагаемых авторами критериев позволяет обеспечить более высокую воспроизводимость результатов проводимых экспертиз.

Ключевые слова: степень утраты профессиональной трудоспособности, социальное страхование, пострадавший на производстве, медико-социальная экспертиза.

Для цитирования: Севастьянов М.А., Пенина Г.О., Деденева И.В. и др. Практика применения и пути совершенствования критериев установления степени утраты профессиональной трудоспособности на территории Российской Федерации. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 544–549. DOI: 10.17816/KMJ2020-544.

The practice in applying and ways to improve criteria for establishing the degree of occupational disability in the territory of the Russian Federation

M.A. Sevastianov¹, G.O. Penina¹, I.V. Dedeneva¹, N.P. Chistyakova¹, I.A. Bozhkov²

¹Institute of advanced education of medical experts, Saint Petersburg, Russia;

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

Abstract

Aim. To assess the practice in applying “Temporary criteria of determination of extent of loss of professional working capacity” currently in force in various constituent entities of the Russian Federation and to substantiate the main directions for their improvement.

Methods. The analysis of expert decisions to establish the degree of occupational disability, adopted in the period from 2015 to 2017, was carried out in 77 subjects of the Russian Federation for two nosological forms: (1) consequences of lower limb injuries (T93) and (2) bilateral sensorineural hearing loss (H83.3). A comparative analysis of expert decisions made using current and proposed by the authors’ criteria in 2 constituent entities of the Russian Federation in 2018 was carried out. For data analysis, we used descriptive statistics methods.

Results. Taking into account a high variability in expert decisions making in the constituent entities of the Russian Federation for similar cases (coefficient of variation 21.6%), the authors conclude that it is necessary to change approaches to the methodology for assessing the type of professional activity (qualifications, quality and volume of work, ability to perform it). Using the authors propose criteria based on the concept of reasonable accommodation allowed us to significantly reduce the variability of the decisions made in the “pilot” regions, the coefficient of variation decreased from 21.25 to 7.43%.

Conclusion. High variability of decisions made during the examination of the degree of occupational disability is associated with the imperfection of the methods and criteria for assessing the victim's professional activities; the use of the criteria proposed by the authors allows for a higher reproducibility of the results of the examinations.

Keywords: the degree of occupational disability, social insurance, injured at work, medical and social examination.

For citation: Sevastianov M.A., Penina G.O., Dedeneva I.V. et al. The practice in applying and ways to improve criteria for establishing the degree of occupational disability in the territory of the Russian Federation. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 544–549. DOI: 10.17816/KMJ2020-544.

Актуальность. Методика экспертной оценки степени утраты профессиональной трудоспособности (УПТ) в процентах была разработана более 20 лет назад, она включает основные приёмы оценки профессиональной пригодности и доступности трудовой деятельности и учитывает как медицинские критерии, так и профессиографические факторы. Вместе с тем в последние годы существенно изменились концептуальные подходы к пониманию феномена инвалидности от медицинской парадигмы к биопсихосоциальной, нормативная правовая оценка условий труда, содержание и организация медико-социальной экспертизы.

Анализ судебной практики, связанной с исковыми обращениями застрахованных граждан и страховщиков по поводу возмещения вреда здоровью [1], показывает значительные методические проблемы критериев, заключающиеся в отсутствии чёткой трактовки учёта сведений о трудовой деятельности, трудовом прогнозе, трудовом потенциале пострадавшего на производстве при экспертной оценке. Несовершенство действующих критериев, в том числе «профессиональных» (сравнение тарификационных разрядов, категорий тяжести и объёма труда, а также заработной платы), приводит к необъективности трактовок [2], что влечёт за собой целый ряд проблем в правоприменении [3] и затрудняет своевременное и качественное оказание медицинских и реабилитационных услуг [4].

Также в действующих критериях не учтены современные положения Международной классификации функционирования ограничений жизнедеятельности и здоровья, которые в настоящее время используют при оценке степени нарушенных функций организма, применяемой в отношении лиц с причиной инвалидности «общее заболевание» в соответствии с «Классификациями и критериями, используемыми при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы», утверждёнными приказом Минтруда России от 27.08.2019 №585н. Неудивительно, что Комитет ООН по правам инвалидов рекомендует Российской Федерации пересмотреть действующее законодательство и существующую экспертную практику по определению вреда, причинённого здоровью пострадавших на производстве, в целях повышения уровня прозрачности и эффективности гарантий [5].

Цель. Оценить практику применения действующих в настоящее время «Временных критериев по определению степени утраты профессиональной трудоспособности» в различных субъектах Российской Федерации и обосновать основные направления их совершенствования.

Материалы и методы исследования. Исследование проводили в два этапа. На первом этапе выполнено обсервационное аналитическое исследование — сплошной анализ экспертных решений по установлению степени УПТ

на основе официальных данных Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации (отчётные формы №7-собес и сведения Единой автоматизированной вертикально интегрированной информационно-аналитической системы по проведению медико-социальной экспертизы), принятых в период с 2015 по 2017 гг. в 77 субъектах Российской Федерации, по следующим нозологическим формам:

– последствия травм нижней конечности (Т93);

– двусторонняя нейросенсорная тугоухость (Н83.3).

На втором этапе выполнено экспериментальное аналитическое исследование, в ходе которого проведён сравнительный анализ экспертных решений, принятых с использованием действующих и предложенных авторами критериев в двух субъектах Российской Федерации в 2018 г. Всего за указанный период в Свердловской области и Ставропольском крае было проведено 2338 освидетельствований пострадавших на производстве, объём выборочной совокупности составил 618 освидетельствований (доверительная вероятность 99–99,7%, доверительный интервал $\pm 4,55\%$).

В ходе анализа использовали методы описательной статистики. Оценка стандартной ошибки, стандартного отклонения и уровня надёжности средних величин выполнена при помощи стандартного «Пакета анализа» для Microsoft Excel. Для оценки разброса вариант использовали коэффициент вариации, при этом вариабельность расценивали как малую при значении коэффициента вариации, не превышающем 10%, как среднюю — при значении коэффициента вариации в пределах 10–20%, как большую — при значении коэффициента вариации, превышающем 20%. Оценка достоверности различий коэффициентов вариации проведена на основании следующего алгебраического выражения:

$$|C_1 - C_2| / \sqrt{m_{C_1}^2 + m_{C_2}^2} > 3 + 6/(N-4),$$

где $|C_1 - C_2|$ — абсолютное значение разности коэффициентов вариации; N — число наблюдений в меньшей из исследуемых выборок; m_{C_1} и m_{C_2} — ошибки коэффициентов вариации [6].

Если неравенство выполнялось, то есть левая часть была больше правой, то различия считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение. Российское законодательство предполагает возможность установления степени УПТ в пределах от 10 до 100% с шагом 10%. При незначительных нарушениях функций организма пострадавшие-

му может быть установлено от 10 до 30% УПТ, при умеренных — от 40 до 60%, при выраженных — от 70 до 90%, при значительно выраженных — 100%.

Всего за 3 года (с 2015 по 2017 гг.) в Российской Федерации было проведено 167 529 освидетельствований граждан с целью установления степени УПТ, что составляет 6,5% общего числа экспертиз. Средняя степень УПТ составила 34,9%, стандартная ошибка — 0,86, стандартное отклонение — 7,5, уровень надёжности (95%) — 1,7, коэффициент вариации — 21,6%, что свидетельствует о большом разбросе вариант.

Анализ решений бюро медико-социальной экспертизы в субъектах РФ показал, что освидетельствование пострадавших на производстве в результате травм нижних конечностей преобладает в структуре экспертиз и составляет 16,4% (27 420 случаев). При среднем значении степени УПТ, равном 37,5%, отмечен достаточно выраженный разброс вариант [стандартная ошибка 0,84, стандартное отклонение 7,4, уровень надёжности (95%) 1,7, коэффициент вариации 19,7%].

При углублённом анализе структуры экспертных решений в субъектах РФ выявлено, что коэффициент вариации был наибольшим при установлении 20 и 50% УПТ (71,6 и 87,0% соответственно). При незначительных нарушениях функций организма 20% УПТ устанавливают, если пострадавший может выполнять работу со снижением объёма профессиональной деятельности на 1/5 прежней загрузки. Трудности в верификации возможного снижения объёма обуславливают субъективный характер решений. Так, при сопоставимом количестве экспертиз в Астраханской и Ивановской областях решение об установлении степени УПТ на уровне 20% принимают в 25,4 и 1,7% случаев соответственно. Аналогичная ситуация складывается и при установлении 50% УПТ в случае наличия умеренных нарушений функций организма (18% случаев в республике Адыгея и 3,5% в республике Кабардино-Балкария при сопоставимом общем количестве экспертиз).

На тяжесть последствий травм нижних конечностей гипотетически могут влиять такие факторы, как качество и доступность оказания медицинской помощи, преобладающий характер производства (промышленное/сельскохозяйственное) в субъекте РФ и т.д. Снижение слуха у пострадавших на производстве в подавляющем большинстве случаев связано с воздействием шума, превышающего предельно допустимые уровни [7], и, по данным литературы, практически не поддаётся лечению [8],

Таблица 1. Действующие и предлагаемые к использованию критерии оценки степени утраты профессиональной трудоспособности (УПТ)

Степень УПТ	Действующая редакция	Предлагаемая редакция
10%	Возможность выполнения работы по профессии со снижением объёма профессиональной деятельности на 1/10 часть прежней загрузки при наличии незначительных нарушений функций организма	Возможность профессиональной деятельности со снижением квалификации и/или уменьшением объёма (тяжести) работ, но без необходимости изменения условий труда и/или создания специального рабочего места при наличии незначительных нарушений функций организма
20%	Возможность выполнения работы по профессии со снижением объёма профессиональной деятельности на 1/5 часть прежней загрузки при наличии незначительных нарушений функций организма	Возможность профессиональной деятельности без снижения квалификации и уменьшения объёма (тяжести) работ, но при необходимости изменения условий труда при наличии незначительных нарушений функций организма
30%	Возможность выполнять работы по профессии со снижением квалификации на один тарификационный разряд или с незначительным снижением объёма профессиональной деятельности (снижение нормы выработки на 1/3 часть прежней загрузки) либо возможность выполнять неквалифицированный физический труд со снижением разряда работ на одну категорию тяжести при наличии незначительных нарушений функций организма	Возможность профессиональной деятельности со снижением квалификации и/или уменьшением объёма (тяжести) работ при необходимости изменения условий труда либо невозможность продолжения профессиональной деятельности при наличии незначительных нарушений функций организма
40%	Возможность выполнения работы по профессии с уменьшением объёма производственной деятельности или со снижением квалификации на два тарификационных разряда, или с использованием профессиональных знаний, умений и навыков, но со снижением квалификации на два тарификационных разряда, либо возможность выполнять неквалифицированный физический труд со снижением разряда работ на две категории тяжести при наличии умеренных нарушений функций организма	Возможность профессиональной деятельности со снижением квалификации и/или уменьшением объёма (тяжести) работ, но без необходимости изменения условий труда и/или создания специального рабочего места при наличии умеренных нарушений функций организма
50%	Возможность выполнения работы по профессии со снижением квалификации на три тарификационных разряда или с уменьшением объёма производственной деятельности (на 0,5 ставки) либо возможность выполнять неквалифицированный физический труд со снижением разряда работ на три категории тяжести при наличии умеренных нарушений функций организма	Возможность профессиональной деятельности без снижения квалификации и уменьшения объёма (тяжести) работ, но при необходимости изменения условий труда и/или создания специального рабочего места при наличии умеренных нарушений функций организма
60%	Возможность выполнения работы по профессии со снижением квалификации на четыре тарификационных разряда или работы с использованием профессиональных знаний, умений и навыков, но со снижением квалификации на четыре тарификационных разряда, или возможность выполнять неквалифицированный физический труд со снижением разряда работ на четыре категории тяжести при наличии умеренных нарушений функций организма	Возможность профессиональной деятельности со снижением квалификации и/или уменьшением объёма (тяжести) работ при необходимости изменения условий труда и/или создания специального рабочего места либо невозможность продолжения профессиональной деятельности при наличии умеренных нарушений функций организма
70%	Возможность выполнения работы в специально созданных производственных условиях при наличии выраженных нарушений функций организма	Возможность профессиональной деятельности без снижения квалификации и уменьшения объёма (тяжести) работ на специальных рабочих местах при наличии выраженных нарушений функций организма
80%	Возможность выполнения в специально созданных производственных условиях работы более низкой квалификации с учётом профессиональных знаний и навыков при наличии выраженных нарушений функций организма	Возможность профессиональной деятельности при снижении квалификации или уменьшении объёма (тяжести) работ на специальных рабочих местах при наличии выраженных нарушений функций организма
90%	—	Возможность профессиональной деятельности при снижении квалификации и объёма на специальных рабочих местах при значительно выраженных нарушениях функций организма
100%	Полная утрата способности к профессиональной деятельности, в том числе в специально созданных производственных или иных условиях труда, при значительно выраженных нарушениях функций организма	Полная утрата способности к выполнению профессиональной деятельности, в том числе на специальных рабочих местах, при значительно выраженных нарушениях функций организма

что исключает возможное влияние характера производства, качества и доступности оказания медицинской помощи в конкретном субъекте Российской Федерации на тяжесть заболевания.

Оценка степени УПТ в результате развития нейросенсорной тугоухости проведена в 12 826 случаях, что составляет 7,6% освидетельствований пострадавших. При среднем значении по РФ 25,5% [стандартная ошибка 0,76, стандартное отклонение 6,5, уровень надёжности (95%) 1,5] коэффициент вариации составил 25,6%, что свидетельствует о большом разбросе вариантов. В 83,0% случаев освидетельствования у пострадавших на производстве выявляли незначительные нарушения функций организма и устанавливали от 10 до 30% УПТ. Наибольшая вариативность также отмечена при установлении 20% УПТ. Так, в 13 субъектах Российской Федерации данную степень УПТ не устанавливали вовсе, а в 11 субъектах устанавливали более чем в 30% случаев освидетельствований, что также позволяет говорить о высоком уровне субъективизма в оценке характера профессиональной деятельности до и после наступления страхового случая.

Исходя из вышеизложенного, авторами было предложено изменить методику оценки профессионального фактора с учётом современных требований по обеспечению разумного приспособления рабочих мест для инвалидов и людей с ограниченными возможностями. Адаптация рабочего места в зависимости от тяжести нарушения функций и наличия медицинских противопоказаний может включать снижение объёма (тяжести) труда, изменение условий труда, позволяющее продолжать профессиональную деятельность при наличии медицинских противопоказаний, корректировку организации работы, рабочих графиков, разбивку производственных заданий на базовые составляющие, что позволяет продолжать профессиональную деятельность при снижении квалификации (табл. 1), создании специального рабочего места.

Экспертиза степени УПТ с использованием действующих и предлагаемых критериев в 2018 г. проведена в двух регионах — Ставропольском крае (167 экспертиз) и Свердловской области (451 экспертиза). Средняя степень УПТ при использовании действующих критериев составила 35,5% в Ставропольском крае и 26,3% в Свердловской области (стандартное отклонение 6,6, коэффициент вариации 21,25%). При использовании предлагаемых критериев — 28,5 и 25,6% соответственно (стандартное отклонение 2,0, коэффициент вариации 7,43%).

Различия коэффициентов вариации достоверны ($20,74 > 3,009$), следовательно, предлагаемые критерии обеспечивают более высокую воспроизводимость результатов (единообразие принимаемых решений по аналогичным экспертным случаям).

Необходимость детальной оценки выраженности снижения квалификации на строго определённое число разрядов или объёма выполняемой работы в определённых долях ввиду ограниченных возможностей по объективизации предлагаемых критериев приводит к высокой вариативности принимаемых решений [9]. Особые трудности возникают при экспертизе людей, прекративших трудовую деятельность на момент освидетельствования или трудоустроенных в другой профессии. К примеру, пилоту воздушного судна с нейросенсорной тугоухостью в пределах незначительных нарушений функций организма в Свердловской области по сложившейся практике устанавливают 10% УПТ, а в Ставропольском крае — 30%, при этом и то, и другое решение имеет право на существование и может быть обосновано с учётом действующих критериев. При использовании предлагаемых критериев оценка будет однозначной и обеспечит установление степени УПТ на уровне 20%, поскольку наличие незначительных сенсорных нарушений не влияет на квалификацию и производительность труда пострадавшего, но требует рационального трудоустройства с исключением таких условий, как воздействие шума и работа на высоте.

Исходя из вышеизложенного, создание единого экспертного подхода к установлению той или иной степени УПТ с учётом профессионального фактора необходимо. Это позволит не только снизить социальную напряжённость в среде пострадавших, но и минимизировать возможные нарушения прав данного контингента организациями, принимающими участие в определении размера и назначения выплат денежного пособия (медицинские организации, учреждения медико-социальной экспертизы, Фонд социального страхования).

ВЫВОДЫ

1. Отмечена высокая вариативность принятия экспертных решений при установлении степени утраты профессиональной трудоспособности в различных субъектах Российской Федерации в соответствии с действующими критериями. Наибольшая вариативность выявлена при установлении 20 и 50% утраты профессиональной трудоспособности.

2. Высокая вариативность принимаемых в ходе экспертизы решений связана с несовершенством методики и критериев оценки профессиональной деятельности пострадавших, не исключающих возможность принятия различных решений по аналогичным экспертным случаям.

3. Использование предлагаемых авторами критериев позволяет обеспечить более высокую воспроизводимость результатов и снизить возможные коррупционные риски при предоставлении гарантий и компенсаций пострадавшим на производстве.

Участие авторов. Г.О.П. — руководитель работы; М.А.С. и И.А.Б. отвечали за сбор и анализ результатов; И.В.Д. и Н.П.Ч. проводили исследования.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаркуша Л.Г., Баранова Л.Ю., Забирова В.И. Судебная практика ФГУ Главное бюро медико-социальной экспертизы по Иркутской области по обжалуемым решениям об установлении степени утраты профессиональной трудоспособности застрахованным от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний. *Мед.-социал. экспертиза и реабилитация*. 2012; (3): 40–42. [Garkusha L.G., Baranova L.Yu., Zaborova V.I. Legal practice of FSI central bureau of medico-social expertise of Irkutsk region on the appealed decisions about determination of the degree of loss of professional ability to work of the persons assured from accidents in production and professional diseases. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya*. 2012; (3): 40–42. (In Russ.)]
2. Панина И.А., Левиков Г.В. Актуальные вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации больных профессиональными заболеваниями. *Мед.-социал. экспертиза и реабилитация*. 2001; (3): 19–24. [Panina I.A., Levikov G.V. Actual issues of medical and social examination and rehabilitation of patients with occupational diseases. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya*. 2001; (3): 19–24. (In Russ.)]
3. Данилова С.Г., Панов А.В. При проведении медико-социальной экспертизы пострадавших от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний нормы закона являются определяющими. *Мед. экспертиза и право*. 2011; (1): 8–14. [Danilova S.G., Panov A.V. When conducting a medical and social examination of victims of industrial accidents and occupational diseases, the norms of the law are determining. *Meditsinskaya ekspertiza i pravo*. 2011; (1): 8–14. (In Russ.)]
4. Сытин Л.В., Жестикова М.Г. Проблемы инвалидности и реабилитации инвалидов от трудового увечья в Кузбассе. *Политравма*. 2014; (3): 83–88. [Syтин L.V., Zhestikova M.G. The problems of disability and rehabilitation of disabled people after labour injury in Kuzbass. *Politravma*. 2014; (3): 83–88. (In Russ.)]
5. *Заключительные замечания по первоначальному докладу Российской Федерации*. Приняты на 19-й сессии Комитета по правам инвалидов ООН 14 февраля — 9 марта 2018 г. <https://rosmintrud.ru/docs/mintrud/handicapped/272> (дата обращения: 20.01.2020). [Concluding observations on the initial report of the Russian Federation. Adopted at the nineteenth session of the UN Committee on the Rights of Persons with Disabilities February 14 — March 9, 2018. <https://rosmintrud.ru/docs/mintrud/handicapped/272> (access date: 20.01.2020). (In Russ.)]
6. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г. *Прикладная медицинская статистика*. СПб.: Дизайн. 2000; 299 с. [Zaitsev V.M., Lifyandskiy V.G. *Prikladnaya meditsinskaya statistika*. (Applied medical statistics.) SPb.: Dizayn. 2000; 299 p. (In Russ.)]
7. Федина И.Н., Преображенская Е.А. Особенности снижения слуха, вызванного воздействием шума в современных условиях. *Мед. труда и промышл. экология*. 2017; (9): 200. [Fedina I.N., Preobrazhenskaya E.A. Features of noise-induced hearing loss in modern conditions. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017; (9): 200. (In Russ.)]
8. Артамонова В.Г., Мухин Н.А. *Профессиональные болезни*. М.: Медицина. 2004; 479 с. [Artamonova V.G., Muhin N.A. *Professional'nyye bolezni*. (Occupational diseases.) M.: Meditsina. 2004; 479 p. (In Russ.)]
9. Севастьянов М.А., Коробов М.В., Владимиров О.Н., Божков И.А. Роль учреждений медико-социальной экспертизы в организации страхового обеспечения и реабилитации пострадавших на производстве. *Вестн. Всероссийского общества специалистов по мед.-социал. экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. 2017; (1): 11–19. [Sevastianov M.A., Korobov M.V., Vladimirova O.N., Bozhkov I.A. The role of institutions of medical and social expertise in the organization of social insurance and the rehabilitation of injured at work. *Vestnik Vserossiyskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noy ekspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoy industrii*. 2017; (1): 11–19. (In Russ.)]

Ментальное здоровье работников химического производства: факторы риска его нарушения

Светлана Валерьевна Кузьмина*, Раиля Валиевна Гарипова,
Зухра Миндияровна Берхеева, Каусар Камилович Яхин

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Исследование структуры психической дезадаптации у работников химических производств, оценка вклада производственных и непроизводственных факторов риска в формирование нарушений ментального здоровья.

Методы. Анализ гигиенической оценки ведущих вредных производственных факторов — химических, физических, факторов тяжести и напряжённости труда. Во время периодического медицинского осмотра на участках с проанализированными условиями труда обследовано состояние психического здоровья 1226 человек. Отдельное внимание было уделено профессиональному стажу, психогигиеническим характеристикам производственных факторов, а также индивидуально-личностным особенностям работающих в этих условиях. Статистическая обработка проведена в среде системы R, строили логистические регрессионные модели, доверительные интервалы и стандартные ошибки вычисляли для уровня значимости 5%.

Результаты. Вредные факторы производственной среды на производстве органического синтеза включали химический фактор, постоянный шум, превышающий предельно допустимый уровень, эмоциональные нагрузки, угрозу жизни (взрыво- и пожароопасные работы). Общая оценка условий труда в соответствии с п.п. 5.1–5.11 Р 2.2.2006-05 — 2–3-й степени (3.2–3.3). Условия труда на всех фазах технологического процесса изготовления пироксилиновых порохов можно оценить как вредные 3–4-й степени (3.3–3.4), включающие химический фактор, тяжесть и напряжённость труда, взрыво- и пожароопасные работы. Выявлена зависимость формирования психической дезадаптации от непроизводственных факторов (таких, как уровень полученного образования, семейный статус), условно производственных (уровень материального обеспечения) и структуры ментальных предболезненных состояний от собственно производственных и эволюционно-временных характеристик (стажа) труда на химическом производстве.

Вывод. Условия труда на изученных производствах соответствуют 3-му вредному классу, 2-й и 3-й степеням на производстве органического синтеза (3.2–3.3), на производстве пироксилиновых порохов, приближающиеся к опасному (3.3–3.4); структура и риск формирования психической дезадаптации у работников определяются особенностями воздействия вредных факторов производства.

Ключевые слова: психическое здоровье, химическое производство, неблагоприятные условия труда, психическая дезадаптация, здоровье работников, профессиональное заболевание.

Для цитирования: Кузьмина С.В., Гарипова Р.В., Берхеева З.М., Яхин К.К. Ментальное здоровье работников химического производства: факторы риска его нарушения. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 550–560. DOI: 10.17816/KMJ2020-550.

Mental health of chemical workers: violation risk factors

S.V. Kuzmina, R.V. Garipova, Z.M. Berhkeeva, K.K. Yakhin
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To study the structure of psychosocial maladjustment in chemical workers and assess the contribution of industrial and non-industrial risk factors in the formation of mental illness.

Methods. It was analysed of hygienic assessment of the leading harmful production factors — chemical, physical, factors of severity and intensity of labor. During the periodic medical examination, the mental health status of 1,226 people was examined, with a focus on professional experience, mental hygiene aspects of production factors, as well as individual and personal characteristics of employees. Confidence intervals and standard errors estimating, the logistic regression models fitting were performed using R Statistical Software with significance level 0.05.

Results. The working environment hazards in organic synthesis included chemical risk factor, continuous noise exceeding the permissible exposure limit, emotional stress and life-threatening conditions (fire and explosion hazards in the work). The general assessment of working conditions was performed using clauses 5.1–5.11 P 2.2.2006-05-harmful working conditions of the second-third degree (3.2–3.3). Working conditions at all stages of the manufacturing process of pyroxylin powders were assessed as harmful to the third-fourth degree (3.3–3.4), including the chemical factor, the severity and intensity of work, fire and explosion hazards in the work. It was revealed the dependence of the development of psychosocial maladjustment on non-work-related factors (such as the level of education, marital status), conditional work-related factors (level of material security). Also, the dependence of the structure of pre-existing mental health condition on the work-related and developmental characteristics (work experience) of labor in chemical production was found.

Conclusion. Working conditions in the studied industries correspond to the 3rd harmful class, 2nd and 3rd degrees in the production of organic synthesis (3.2–3.3), while at the production of pyroxylic powders, it is close to dangerous (3.3–3.4); the structure and risk of the developmental process of employee maladjustment are determined by the feature effect of workplace hazards.

Keywords: mental health, chemical production, adverse working conditions, psychosocial maladjustment, employee health, occupational disease.

For citation: Kuzmina S.V., Garipova R.V., Berhkeeva Z.M., Yakhin K.K. Mental health of chemical workers: violation risk factors. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 550–560. DOI: 10.17816/KMJ2020-550.

Актуальность. Обзор современных зарубежных и отечественных источников подтверждает положение о проблемах, существующих в области оценки и контроля психического здоровья работающего населения, а также путей профилактики его нарушения.

Ещё в 2005 г. в Европейской декларации по охране психического здоровья «Проблемы и пути их решения» (Хельсинки, 12–15.01.2005), опубликованной по результатам совещания стран-членов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), прозвучал призыв о «необходимости включать вопросы охраны психического здоровья, связанного с трудовой деятельностью, в программы, касающиеся гигиены труда и техники безопасности» [1].

Согласно недавнему исследованию, выполненному под руководством ВОЗ, снижение производительности труда, связанное с депрессией и тревожными расстройствами, ежегодно обходится глобальной экономике в 1 трлн долларов США. С условиями труда могут быть связаны многие факторы риска нарушений психического здоровья. Для некоторых видов деятельности может быть характерен более высокий риск для работника, что способно приводить к негативному воздействию на психическое здоровье и симптомам психических расстройств. Работники химических производств, длительно контактирующие с вредными веществами на рабочем месте, подвержены развитию хрониче-

ских интоксикаций, протекающих порой незаметно для самого работника.

Термин «environmental health», предложенный ВОЗ в 2010 г. [2], уже давно вышел за рамки понятия, принятого международным сообществом и включающим теорию и практику оценивания, коррекции, контролирования и профилактики тех факторов окружающей среды, которые могут угрожать здоровью настоящего и будущего поколений. В современном понимании медицины труда данный термин широко применим к состоянию здоровья работающих [1].

Мировым сообществом признано, что необходимы индивидуальные вмешательства, основанные на практике и исследованиях, чтобы способствовать поддержанию хорошего психического здоровья и благополучия на рабочем месте. 25 марта 2010 г. на 307-й Сессии административный совет Международной организации труда (МОТ) утвердил новый перечень профессиональных заболеваний [3]. В перечень МОТ включены психоэмоциональные и поведенческие расстройства в случае наличия прямой связи между действием данного фактора и психоэмоциональным или поведенческим расстройством, развившимся у работника.

Согласно стратегии развития здравоохранения в РФ на период до 2025 г., утверждённой Указом Президента РФ от 6 июня 2019 г. №254 [4], во всём мире наблюдается рост количества

тревожных и депрессивных состояний, риск возникновения которых напрямую связан с социально-психологическими факторами. Широкое распространение среди населения приобретают психосоматические заболевания, в развитии и течении которых существенная роль также принадлежит психологическим факторам, недостаточной стрессоустойчивости, длительному психоэмоциональному напряжению. Развитие этих нарушений не только существенно снижает качество жизни, но и приводит к длительной нетрудоспособности, присоединению сопутствующих заболеваний, в том числе и зависимости от алкоголя и других психоактивных веществ. По этой причине предотвращение психических и поведенческих расстройств — важное направление в профилактике неинфекционных заболеваний среди населения РФ.

Основными направлениями решения задач Стратегии установлены следующие:

- улучшение выявляемости и профилактики депрессивных, тревожных и постстрессовых расстройств;

- совершенствование диспансерного наблюдения, в том числе дистанционного диспансерного наблюдения с применением информационных технологий, за пациентами с неинфекционными заболеваниями, включая психические расстройства;

- повышение доступности психологической и психотерапевтической помощи.

По данным ВОЗ, психические расстройства войдут в 2020 г. в первую пятёрку болезней, ведущих к потере трудоспособности [5]. В мире около 15% населения работоспособного возраста нуждаются в психиатрической помощи, а в России, согласно отечественным данным, их доля достигает 25% [6].

В многочисленных литературных источниках даны разрозненные сведения о влиянии условий труда на психическое здоровье работающих. Отечественный опыт проведения эпидемиологических исследований также подтверждает, что наиболее точные данные о распространённости психических расстройств можно получить, используя метод сплошного психопрофилактического обследования определённой субпопуляции, при этом большое значение имеет обследование работников в условиях именно профессиональной деятельности [7].

Распространённость психической патологии в популяции соотносится с официально выявляемой традиционными подходами, то есть по факту активной обращаемости, как 10:1 [8]. В силу особенностей труда на химических про-

изводствах, влияния факторов трудового процесса (тяжесть и напряжённость труда), работ, создающих угрозу для жизни (взрыво- и пожароопасные работы), неблагоприятных экологических факторов работники химической промышленности составляют группу повышенного риска развития психических расстройств. Трудовая деятельность работников химического производства — одна из самых напряжённых в эмоциональном и психологическом отношениях.

Цель. Исследование структуры психической дезадаптации у работников химических производств, оценка вклада производственных и непроизводственных факторов риска в формирование нарушений ментального здоровья.

Материал и методы исследования. За период с 2012 по 2018 гг. авторами было проведено комплексное обследование состояния психического здоровья работников химических производств методом сплошного когортного исследования на предприятиях Республики Татарстан. В первую группу наблюдения (n=673) были включены работники основных профессий ПАО «Казанский органический синтез». Во второй группе (n=201) были обследованы работники производства пироксилиновых порохов — ФКП «Казанский государственный казённый пороховой завод». Третья группа (n=352) — группа условного контроля, включающая работников вспомогательных подразделений (химические факторы производства отсутствуют) телекоммуникационной компании.

Работа была одобрена этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета, протокол №2 от 03.03.2020.

Комплекс исследования включал оценку химических и физических производственных факторов, тяжести и напряжённости трудового процесса (n=584), определение общего класса условий труда согласно руководству Р.2.2.2006-05 [9]. Профессиональный риск по показателям, характерным для рассмотренных производств, оценивали в соответствии с требованиями «Руководства по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки» Р 2.2.1766-03 [10].

В исследование были включены работники обоих полов в возрасте 20 лет и более со стажем работы не менее 1 года, давшие письменное информированное добровольное согласие на прохождение периодического медицинского осмотра в объёме, 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 тяжёлых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» [11].

Для получения дополнительной информации изучали «Медицинскую карту амбулаторного больного» (форма №025/у-04). Экспертизу профессиональной пригодности (заключение по результатам периодического медицинского осмотра) проводил председатель врачебной комиссии — врач-профпатолог.

На следующем этапе наряду с клиническими методами исследования, сбором и анализом анамнестических и наследственных данных использовали специально разработанные анкеты и опросники. В отношении работников групп наблюдения и в группе условного контроля (n=1226) были проведены:

- клиническое структурированное психиатрическое интервью;
- анкетирование с целью выявления дополнительных непрофессиональных факторов риска;
- оценка невротических состояний с использованием опросника для их выявления (Яхин К.К., Менделевич Д.М.) [12];
- оценка психического состояния путём исследования восприятия времени (Зайцев О.С., Краснов В.Н.) [13];
- методика цветных выборов Люшера (методика Л.Н. Собчик) [14].

Вычисления проводили в среде статистической системы R [15]. Для моделирования зависимостей и вычисления вероятностей строили логистические регрессионные модели [16, 17], доверительные интервалы и стандартные ошибки вычисляли для уровня значимости 5% штатными средствами системы R.

Результаты. В соответствии с поставленными целями, основная группа по гигиеническим характеристикам была разделена на две подгруппы:

1) люди, работающие на предприятии органического синтеза, подвергающиеся комплексному воздействию химических факторов, производственного шума и эмоциональным перегрузкам;

2) люди, работающие на производстве пироксилиновых порохов, также подвергающиеся комплексному воздействию химических веществ и напряжённости трудового процесса.

Группу условного контроля составили работники, не подвергающиеся воздействию неблагоприятных производственных факторов. Группа условного контроля включала работников с допустимыми условиями труда.

В табл. 1 представлены данные по общей оценке условий труда работников по степени вредности и опасности.

Основные компоненты загрязнения воздуха рабочей зоны производств органического синтеза — алифатические предельные и непредельные углеводороды. Кроме того, определяются ароматические углеводороды, в отдельных случаях метанол, диметилформамид, формальдегид, 4,4-диметил-1,3-диоксан и другие, различающиеся по степени токсичности и характеру действия. Максимальные разовые концентрации вредных веществ превышали установленные нормативы в 1,8–3,0 раза. Интенсивность производственного шума на отдельных рабочих местах превышала допустимые уровни на 5–20 дБА.

Труд работников первой группы может быть охарактеризован «напряжённым» вследствие наличия взрыво- и пожароопасных работ, потенциальной опасности аварийных ситуаций, решения сложных задач, длительности сосредоточенного наблюдения — более 50–55% времени смены (класс 3.2), «тяжёлым» в связи с большим объёмом ручных операций, подъёмом и перемещением тяжести до 35 кг и пребыванием в вынужденной рабочей позе до 30% времени смены (класс 3.2). Общий класс условий труда составил 3.2–3.3.

Основные технологические операции по изготовлению пироксилиновых порохов остаются практически неизменными много десятилетий. Уровень механизации составляет не более 65%. Масса перемещаемых работниками грузов не соответствует гигиеническим нормативам. Так, масса применяемой на производстве тары с уложенной в неё продукцией (лотков, рам и др.) достигает 39,9 кг. Этот груз работник регулярно перемещает в течение смены, согласно производственному процессу.

Кроме значительной тяжести трудового процесса, работа на изучаемом производстве характеризуется высокой степенью напряжённости. Труд работников связан со значительными эмоциональными нагрузками, обусловленными взрыво- и пожароопасностью выполняемых работ. Наряду с диэтиловым эфиром и этиловым спиртом в воздушной среде на операциях пластификации и прессовки определяются пары уксусной кислоты, дифениламина выше предельно допустимой концентрации.

Таблица 1. Общая оценка условий труда работников по степени вредности и опасности*

Производство	Профессия	Класс условий труда по интенсивности факторов					Общий класс условий труда
		химический	шум (L _{экв.})	микроклимат	тяжесть труда	напряжённость труда	
Производство этилбензола (первая группа)	Аппаратчик, n=27	3.1	3.1	2	2	3.1	3.2
	Слесарь-ремонтник, n=51	3.2	3.2	2	3.2	2	3.3
Производство этилена, пропилена (первая группа)	Аппаратчик, n=13	3.1	3.1	2	2	3.1	3.2
	Слесарь-ремонтник, n=35	3.2	3.2	2	3.2	2	3.3
Производство пироксилиновых порохов (вторая группа)	Обезвоживание, n=36	3.1	2	2	3.2	3.2	3.3
	Пластификация, n=38	3.4	2	2	3.2	3.2	3.4
	Прессовка, n=36	3.4	2	2	3.2	3.2	3.4
	Резка, n=48	3.2	2	2	3.2	3.2	3.3
Телекоммуникационная компания (третья группа)	Вспомогательные, n=96	2	2	2	2	2	2

Примечание: *руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса; критерии и классификация условий труда (руководство Р 2.2.2006-05).

Работники второй группы подвергаются комбинированному воздействию неблагоприятных факторов производственной среды (повышенное содержание вредных веществ выше предельно допустимой концентрации, высокие температуры и относительная влажность воздуха) и трудового процесса (значительная физическая динамическая нагрузка, подъём и перемещение тяжестей, частые наклоны корпуса, эмоциональный стресс). Условия труда на всех фазах технологического процесса изготовления пироксилиновых порохов можно оценить как вредные 4-й степени (3.4).

Все обследованные группы аналогичны по основным непроизводственным характеристикам (пол, семейный статус, образование). Средний возраст обследованных работников составил $43 \pm 13,3$ года, средний стаж работы на производстве — $12,2 \pm 10,01$ года. По социально-демографическим характеристикам, географии проживания, графику рабочего процесса все группы, включённые в исследование, статистически достоверно однородны (табл. 2). Это позволяет сделать вывод, что выбор сравниваемых групп достаточно адекватен и даёт возможность сопоставить влияние собственно производственных факторов в основной груп-

пе и группе условного контроля на психическое здоровье обследованных.

По результатам обследования среди представителей каждой профессиональной группы были выделены две группы: люди со стабильной психической адаптацией и люди с неустойчивой психической адаптацией и дезадаптацией. При таком подходе речь не идёт о диагностике болезненных состояний, а лишь о количественном и качественном анализе тех признаков, которые могут встречаться как у здоровых, так и у больных непсихотическими расстройствами. Проведён анализ частоты возникновения различных вариантов психической дезадаптации среди работающих в разных условиях производственной среды и трудового процесса. Полученные результаты свидетельствуют, что удельный вес людей с психической дезадаптацией в основной и контрольной группах достоверно различается ($p < 0,05$).

В зависимости от вариантов психической дезадаптации было выявлено, что в первой группе количество работников с дезадаптацией составляет от 23 до 104 на 1000 человек, а во второй группе — от 139 до 330 на 1000 человек.

Анализ взаимосвязи между психической дезадаптацией и воздействием производ-

Таблица 2. Социально-демографические характеристики

Социальные характеристики		Первая группа (n=673)		Вторая группа (n=201)		Третья группа (n=352)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол	мужской	527	78,31	48	23,88	148	42,05
	женский	146	21,69	153	76,12	204	57,95
Возраст, годы	21–30	190	28,23	7	3,48	84	23,86
	31–40	160	23,77	31	15,42	77	21,88
	41–50	190	28,23	52	25,87	107	30,40
	51–60	124	18,42	92	45,77	79	22,44
	61 и старше	9	1,34	19	9,45	5	1,42
Стаж, годы	1–4	234	34,77	8	3,98	69	19,60
	5–14	294	43,68	69	34,33	146	41,48
	15 и более	145	21,55	124	61,69	137	38,92
Образование	незаконченное среднее	14	2,08	8	3,98	1	0,28
	среднее специальное	362	53,79	157	78,11	58	16,48
	высшее	278	41,31	34	16,92	283	80,40
	незаконченное высшее	19	2,82	2	1,00	10	2,84
Семейное положение	холост/не замужем	130	19,32	29	14,43	68	19,32
	замужем/женат	480	71,32	138	68,66	232	65,91
	разведён/разведена	51	7,58	21	10,45	37	10,51
	вдова/вдовец	12	1,78	13	6,47	15	4,26
Взаимоотношения в семье	хорошие	653	97,03	193	96,02	348	98,86
	конфликтные	20	2,97	8	3,98	4	1,14
Удовлетворение своей семейной жизнью	да	637	94,65	178	88,56	338	96,02
	нет	36	5,35	23	11,44	14	3,98
Материальное обеспечение семьи	достаточное	212	31,50	83	41,29	167	47,44
	недостаточное	155	23,03	43	21,39	48	13,64
	удовлетворительное	306	45,47	75	37,31	137	38,92

ственных факторов показал, что вероятность формирования дезадаптации среди женщин выражена достоверно выше. В группах наблюдения холостые и состоящие в браке в целом более счастливы, чем разведённые и вдовы.

Среди представителей основных групп наблюдения практически по всем вариантам дезадаптации [тревоги — $5,9 \pm 0,096$ относительно $5,5 \pm 0,100$ ($p=0,01$), невротической депрессии — $4,7 \pm 0,12$ относительно $4,2 \pm 0,12$ ($p < 0,01$), астении — $7,3 \pm 0,10$ относительно $6,7 \pm 0,10$ ($p < 0,01$), обсессивно-фобических нарушений — $4,2 \pm 0,082$ относительно $3,8 \pm 0,084$ ($p=0,01$), вегетативных нарушений — $10,6 \pm 0,18$ относительно $9,9 \pm 0,19$ ($p=0,03$)] вероятность формирования состояния психической дезадаптации досто-

верно выше у людей, имеющих высшее образование, по сравнению с имеющими среднее специальное образование. Это может быть обусловлено большей ответственностью и эмоциональным напряжением занимаемой профессии.

Лишь по шкале конверсионного типа реагирования, которая включает такие проявления, как чувство нехватки воздуха, неприятные ощущения в области груди при волнениях (у 35%), нарушения глотания (у 38%), повышенная обидчивость (у 33% среди работников производства пироксилиновых порохов и 34% у работников производства органического синтеза), нарушения глотания (у 22%) и боль в желудке при волнении (у 15%), достоверных различий между работниками с высшим (вероятность

Таблица 3. Вероятность формирования дезадаптации в зависимости от стажа

Стаж, годы	Первая группа (n=673)	Вторая группа (n=201)	Третья группа (n=352)
1–4	0,150±0,023	0,750±0,217*	0,145±0,042
5–14	0,140±0,020*	0,394±0,085	0,253±0,036
15 и более	0,175±0,032*	0,450±0,056	0,358±0,041

Примечание: * $p \leq 0,05$.

4,6±0,099) и средним специальным (4,3±0,102) образованием не обнаружено ($p=0,09$).

По нашим наблюдениям, наиболее высокие шансы развития психической дезадаптации в условиях хронического воздействия субтоксических доз сложных химических органических композиций, сочетающихся с работой во взрыво- и пожароопасных производствах, были выявлены у женщин со стажем работы 5–10 лет и мужчин со стажем работы 10–15 лет [18]. Вероятность формирования психической дезадаптации относительно группы контроля значительно выше среди людей со стажем до 4 лет среди работников первой группы (0,750±0,217, $p \leq 0,005$), что можно объяснить формированием психического расстройства и уходом этих работников из профессии.

Внутри второй группы вероятность формирования дезадаптации достоверно снижается к 5–14-му году работы (0,140±0,020, $p \leq 0,005$), что согласуется с данными Н.Ф. Измерова (1998) о периоде «вырабатывания» в неблагоприятных условиях производства. Начиная с 15-го года стажа вероятность формирования дезадаптации вновь растёт (0,175±0,032, $p \leq 0,005$), подтверждая гипотезу о влиянии производственных факторов на риск нарушения ментального здоровья (табл. 3).

Уровень экономического обеспечения и материальной компенсации вредных условий труда на производственном объединении «Органический синтез» значительно превышает (в целом, как в сфере, относящейся к нефтегазовому комплексу) уровень компенсаций при производстве пироксилиновых порохов. Это мы рассматривали 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 основных группах.

Вероятность формирования психической дезадаптации достоверно выше у работни-

ков второй группы, оценивающих уровень материального обеспечения как недостаточный (0,652±0,099, $p \leq 0,005$). При этом достоверно высока вероятность формирования психической дезадаптации у работников, оценивающих уровень своего материального обеспечения как удовлетворительный (0,548±0,077, $p \leq 0,005$), что свидетельствует о небольшой субъективной разнице между недостаточным уровнем и удовлетворительным (со слов самих работников, расцениваемым как «желательно больше») на производстве пироксилиновых порохов.

На производстве органического синтеза статистически достоверно выше вероятность формирования психической дезадаптации у работников с субъективно недостаточным материальным обеспечением (0,209±0,033, $p \leq 0,005$). Это подтверждается и структурой жалоб на «отсутствие уверенности в завтрашнем дне», идеями малоценности, выраженным компонентом тревоги — «трудностями засыпания» (44%), тревогой и беспокойством за кого-нибудь или за что-нибудь (66%).

С целью детального анализа структуры ментальных расстройств донозологического уровня в зависимости от характера производственных факторов был проведён факторный анализ (с применением varimax-вращения) результатов обследования, учитывая стажевые характеристики в изучаемых условиях производств.

Результаты факторного анализа, приведённые в табл. 4, показывают, что у людей со стажем работы в условиях воздействия химического фактора, шума и эмоциональных нагрузок до 9 лет выделенные факторы могут быть интерпретированы как проявления психической дезадаптации у лиц с акцентуациями характера по тревожному типу (фактор 1), по конверсионному типу (фактор 2) и по астеническому типу (фактор 3).

Наряду с характерологическими реакциями первые два фактора включают вегетативные проявления, 2-й и 3-й — депрессию, а также (дополнительно) обсессивно-фобические расстройства (фактор 1). Таким же образом, но более отчётливо, эта закономерность проявляется в стажевой группе 10–14 лет, где прослеживается тропность конверсионного типа реагирования, депрессии, вегетативных нарушений и фобии (фактор 1), взаимосвязь тревоги с фобическими нарушениями (фактор 2), а также взаимосвязь астеновегетативных расстройств с облигатными депрессивными расстройствами (фактор 3).

Полученные результаты подтверждают клинические данные о более быстрой деком-

Таблица 4. Факторный анализ структуры пограничных психических расстройств в зависимости от стажа работы в условиях химических производств

	Стаж до 9 лет			Стаж 10–14 лет			Стаж 15 лет и более		
Первая группа	факторные нагрузки								
Шкалы опросника	фактор 1	фактор 2	фактор 3	фактор 1	фактор 2	фактор 3	фактор 1	фактор 2	фактор 3
Тревога	0,77*	0,27	0,26	0,4	0,83*	0,39	0,32	0,89*	0,3
Непсихотическая депрессия	0,35	0,54*	0,45*	0,72*	0,28	0,43*	0,8*	0,27	0,36
Астения	0,34	0,29	0,89*	0,28	0,28	0,76*	0,71*	0,39	0,26
Конверсионный тип реагирования	0,34	0,83*	0,25	0,82*	0,32	0,21	0,65*	0,37	0,4*
Обсессивно-фобические расстройства	0,54*	0,36	0,27	0,55*	0,49*	0,23	0,49*	0,54*	0,24
Вегетативные нарушения	0,58*	0,48*	0,37	0,71*	0,37	0,45*	0,44*	0,36	0,82*
% дисперсии	27%	25%	22%	37%	22%	20%	35%	26%	19%
Вторая группа	факторные нагрузки								
Шкалы опросника	фактор 1	фактор 2	фактор 3	фактор 1	фактор 2	фактор 3	фактор 1	фактор 2	фактор 3
Тревога	0,72*	0,41*	0,49*	0,29	0,91*	0,28	0,36	0,89*	0,26
Непсихотическая депрессия	0,29	0,91*	0,28	0,81*	0,32	0,14	0,68*	0,33	0,42*
Астения	0,72*	0,54*	0,28	0,52*	0,54*	0,38	0,41*	0,26	0,87*
Конверсионный тип реагирования	0,43*	0,48*	0,76*	0,91*	0,19	0,35	0,79*	0,32	0,36
Обсессивно-фобические расстройства	0,71*	0,23	0,29	0,29	0,31	0,91*	0,63*	0,48*	0,29
Вегетативные нарушения	0,66*	0,21	0,61*	0,72*	0,53*	0,3	0,63*	0,38	0,48*
% дисперсии	38%	27%	24%	41%	27%	21%	36%	24%	23%

Примечание: *значимая факторная нагрузка.

пенсации в условиях комбинированного воздействия шума с эмоциональными нагрузками и химическим фактором у людей с тревожно-депрессивными и конверсионными чертами характера, у которых декомпенсация происходит уже в первые 5–10 лет работы. Для работников со стажем более 15 лет характерно формирование общей невротизации, что подтверждается данными факторного анализа, где 1-й и 2-й факторы имеют достаточно высокие нагрузки по всем шкалам.

Оценка результатов факторного анализа в отношении работников, чей труд характеризуется воздействием химического фактора в комбинации с пожаро- и взрывоопасными работами, показала, что выявленные в первые 9 лет работы пограничные нервно-психические расстройства тесно связаны с характерологическими особенностями, проявляясь астеновегетативными

и тревожно-фобическими расстройствами (фактор 1). В группе этих людей структура 2-го фактора указывает на преобладание невротической депрессии также в сочетании с проявлениями астенических расстройств в комбинации с конверсионным типом реакций. 3-й фактор включает конверсионные расстройства с вегетативными проявлениями тревожного типа.

С увеличением стажа работы до 10–14 лет ведущим в структуре 1-го фактора становится конверсионный (вытесняющий) тип реагирования, имеющий максимальную факторную нагрузку. Включение в структуру этого фактора депрессивных и астеновегетативных нарушений свидетельствует о тенденции к формированию расстройств приспособительных реакций — F43.2 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [19]. 2-й фактор включает с максимальной фактор-

ной нагрузкой тревожные расстройства, с меньшей — астеновегетативные нарушения, дополняющие структуру этого фактора. 3-й фактор показывает максимальную нагрузку по шкале обсессивно-фобических нарушений, выступая изолировано, что указывает на его независимость от других расстройств.

У работников со стажем более 15 лет факторная структура становится иной: высокая почти по всем шкалам с преобладанием конверсионного типа реагирования, дополнена взаимозависимостью с депрессивными, обсессивно-фобическими и вегетативными расстройствами, что показывает тенденцию к общей невротизации, отличающейся по структуре (фактор 1). 2-й фактор включает тревожный радикал, сцепленный с обсессивно-фобическими реакциями. В структуре 3-го фактора выделяется астенический компонент, дополненный вегетативными расстройствами с депрессивной симптоматикой.

Таким образом, факторный анализ результатов скрининг-обследования с учётом стажевых характеристик представителей основных групп позволил уточнить динамику становления структуры состояний психической дезадаптации. Сквозной, ведущий синдром среди работников первой группы — характерологические конверсионные реакции, которые в первые годы сочетаются с тревожно-фобической симптоматикой и астеновегетативными реакциями. С увеличением стажа структура пограничных нервно-психических расстройств усложняется, а в последующем формируется выраженная невротизация с преобладанием депрессивно-астенической характерологической реакции избегания.

Для людей, работающих в условиях воздействия химического фактора производственной среды в сочетании с взрыво- и пожароопасными работами, сквозной, ведущей становится астеновегетативная симптоматика в сочетании с личностным типом конверсионного реагирования. При этом в первые 9 лет стажа присутствуют общевротические реакции с выраженным вкладом всех шкал, свидетельствующие о напряжении адаптационных механизмов вплоть до формирования декомпенсации. Далее с увеличением стажа они трансформируются в конверсионный тип реагирования по соматовегетативному типу с фобическим радикалом и обсессиями, в последующем выявляющийся в относительной независимости от характерологических реакций.

Обсуждение. Проведённые исследования показали, что не только производственные фак-

торы в целом, но и эволюционно-временные (стажевые) характеристики обуславливают разные механизмы формирования нарушений ментального здоровья.

Учитывая мировой опыт, данные отечественных и собственных многолетних исследований, необходимо при установлении вредных условий труда по напряжённости трудового процесса включить этот фактор как требующий проведения предварительных и периодических медицинских осмотров. Для этого необходимо изменить подходы проведения специальной оценки условий труда: оценивать напряжённость трудового процесса с учётом интеллектуальных, сенсорных, эмоциональных нагрузок, монотонности нагрузок и режима работы.

Современный прогресс науки и техники многое сделал для того, что избавить человека от негативных воздействий на здоровье. Однако далеко не все отрицательно действующие факторы производства могут быть в настоящее время устранены. Выявленные закономерности формирования нарушений психической адаптации требуют от отечественных специалистов в области медицины труда, совместно со специалистами в области психиатрии, дальнейшей работы в направлении «промышленной» психиатрии, выработки единых критериев подхода к оценке психического здоровья работающих во вредных условиях производства с целью внедрения соответствующих мер профилактики и психогигиены.

Необходимо объединение усилий отечественных специалистов в области медицины труда и в области психиатрии по изучению психического здоровья работников. Целью должна стать выработка единых диагностических критериев, соответствующих классу F40–F48 (МКБ-10), которые могут быть применимы при постановке диагноза профессионального заболевания. Эта мера позволит интегрировать в список профессиональных заболеваний Российской Федерации пункт 2.4. «Психические и поведенческие расстройства» списка профессиональных заболеваний, утверждённого МОТ в 2010 г. [3].

В преддверии адаптации МКБ-11 [20] в отечественную практику, подготовки новой редакции приказа «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) работни-

ков, занятых на тяжёлых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда», необходимо учесть такой фактор напряжённости труда, как эмоциональные нагрузки, в связи с различными вариантами формирования нарушений психического здоровья работников различных профессий.

ВЫВОДЫ

1. Условия труда работников химического производства соответствуют 3-му вредному классу 2-й и 3-й степеней на производстве органического синтеза (3.2–3.3), включают химический фактор, постоянный шум, эмоциональное напряжение. На производстве пироксилиновых порохов приближаются к опасному (3.3–3.4) и включают химический фактор, тяжесть труда, эмоциональные нагрузки (угрозу жизни в результате пожаро- и взрывоопасности работ).

2. Структура и риск формирования психической дезадаптации у работников определяются особенностями воздействия вредных факторов производства, зависят от уровня образования, семейного положения, экономической защищённости, эволюционируют в зависимости от временных характеристик (стажа работы во вредных производственных условиях).

Участие авторов. С.В.К. проводила исследование, отвечала за сбор и анализ результатов, была координатором работы; Р.В.Г. — научный консультант (раздел медицина труда); Р.В.Г. и З.М.Б. — участие в сборе результатов; К.К.Я. — научный консультант (раздел психиатрия).

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальный веб-сайт ВОЗ. *Европейская декларация по охране психического здоровья*. <http://www.euro.who.int/ru/publications/policy-documents/mental-health-declaration-for-europe/> (дата обращения: 12.06.2020). [WHO European Ministerial Conference on Mental Health. Facing The Challenges, Building Solutions, Helsinki, Finland, 14 January 2005. <http://www.euro.who.int/ru/publications/policy-documents/mental-health-declaration-for-europe/> (access date: 12.06.2020).]

2. ВОЗ. *Неравенства в отношении экологических условий и здоровья в Европе*. Доклад о проведённой оценке. Рабочее резюме. 2010. <http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/abstracts/environmental-health-inequalities-in-europe.-assessment-report> (дата обращения: 12.06.2020). [Environmental health inequalities in Europe. Assessment report 2010. [http://www.euro.who.int/en/](http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/abstracts/environmental-health-inequalities-in-europe.-assessment-report)

[what-we-publish/abstracts/environmental-health-inequalities-in-europe.-assessment-report](http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/abstracts/environmental-health-inequalities-in-europe.-assessment-report) (access date: 12.06.2020).]

3. МОТ. Перечень профессиональных заболеваний (пересмотренный в 2010 г.). Рекомендация 194 «Рекомендация о перечне профессиональных заболеваний, уведомлении о несчастных случаях на производстве и профессиональных заболеваниях и их регистрации». https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_norm/normes/documents/normativeinstrument/wcms_r194_ru.pdf (дата обращения: 12.06.2020). [МОТ. Perechen' professional'nyh zabolevanij (peresmotrennyj v 2010 g.) Rekomendacija 194. «Rekomendacija o perechne professional'nyh zabolevanij, uvedomlenii o neschastnyh sluchajah na proizvodstve i professional'nyh Zabolevanijah i ih registracii». https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_norm/normes/documents/normativeinstrument/wcms_r194_ru.pdf (access date: 12.06.2020).]

4. Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. №254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года». Система ГАРАНТ. <http://base.garant.ru/72264534/#ixzz6R31eExRQhttp://base.garant.ru/72264534/> (дата обращения: 12.06.2020). [Decree of the President of the Russian Federation №254 issued at 06.06.2019 “On the Strategy for the development of healthcare in the Russian Federation for the period up to 2025”. (In Russ.)]

5. Глобальный веб-сайт ВОЗ. *Всемирный день психического здоровья 2017 г.: психическое здоровье на рабочем месте*. https://www.who.int/mental_health/world-mental-health-day/2017/ru/ (дата обращения: 13.06.2020). [World Mental Health Day 2017: Mental health in the workplace. https://www.who.int/mental_health/world-mental-health-day/2017/ru/ (access date: 13.06.2020).]

6. Стратегия развития системы охраны психического здоровья в Российской Федерации (2019–2025 гг.). <https://psychiatr.ru/news/987> (дата обращения: 13.06.2020). [Strategija razvitija sistemy ohrany psichicheskogo zdorov'ja v Rossijskoj Federacii (2019–2025 g.). <https://psychiatr.ru/news/987> (access date: 13.06.2020). (In Russ.)]

7. Дмитриева Т.Б., Положий Б.С. Перспективы развития социальной психиатрии. *Рос. психиатрич. ж.* 2000; (1): 68–70. [Dmitrieva T.B., Polozhiy B.S. Prospects for the development of social psychiatry *Rossiyskiy psikhichicheskij zhurnal*. 2000 (1): 68–70.]

8. Семке В.Я. *Психогенез современного общества*. Томск: Изд-во Томского ун-та. 2003; 408 с. [Semke V.Ya. *Psichogenii sovremennogo obshhestva*. (Psychogenies of modern society.) Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta. 2003; 408 p.]

9. *Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда*. (Руководство Р 2.2.2006-05.) <http://docs.cntd.ru/document/1200040973> (дата обращения: 13.06.2020). [Rukovodstvo po gigienicheskoj ocenke faktorov rabochej sredy i trudovogo processa. Kriterii i klassifikacija uslovij truda. (Rukovodstvo R 2.2.2006-05.) <http://docs.cntd.ru/document/1200040973> (access date: 13.06.2020). (In Russ.)]

10. 2.2.1766-03. *Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки*. https://ohranatruda.ru/ot_biblio/norma/246225/ (дата обращения: 13.06.2020). [2.2.1766-03. “Rukovodstvo po ocenke professional'nogo riska dlja zdorov'ja rabotnikov. Organizacionno-metodicheskie osnovy, principy i kriterii ocenki”. https://ohranatruda.ru/ot_biblio/norma/246225/ (access date: 13.06.2020). (In Russ.)]

11. 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 тяжёлых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_120902/ (дата обращения: 14.06.2020). [The Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia №302n, issued at 13.12.2019 “On the approval of the lists of harmful and (or) hazardous production factors and work, during the performance of which mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) are carried out, and the Procedure for conducting mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) of workers engaged in heavy work and in work with harmful and (or) dangerous working conditions”. (In Russ.)]

12. Яхин К.К., Менделевич Д.М. Клинический опросник для выявления и оценки невротических состояний. Методические рекомендации для интернов и врачей. Казань. 1978; 23 с. [Jahin K.K., Mendelevich D.M. *Klinicheskij oprosnik dlja vyjavlenija i ocenki nevroticheskix sostojanij*. Metodicheskie rekomendacii dlja internov i vrachej. (Clinical questionnaire for the identification and assessment of neurotic conditions. Methodical recommendations for interns and doctors.) Kazan'. 1978; 23 p.]

13. Зайцев О.С., Ураков С.В., Матвеев Е.В., Надеждин Д.С. Клинические методы и возможности прибора «ритмотест» в измерении чувства времени у больных с черепно-мозговыми травмами. *Социал. и клин. психиатрия*. 1996; (6): 94–96. [Zajcev O.S., Urakov S.V., Matveev E.V., Nadezhdin D.S. Clinical methods and capabilities of the “rhythmotest” device in measuring the sense of time in patients with craniocerebral trauma. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixhiatriya*. 1996; 6: 94–96.]

14. Собчик Л.Н. *Метод цветowych выборов — модификация восьмицветового теста Люшера*. Практическое руководство. М.: Речь. 2018; 128 с. [Sobchik L.N. *Metod cvetovyh vyborov — modifikacija vos'micvetovogo testa Ljushera*. Prakticheskoe rukovodstvo. (The color selection method is a modification of the eight-color Luscher test. A practical guide.) M.: Rech'. 2018; 128 p.]

15. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. Austria, Vienna: R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/> (access date: 14.06.2020).

16. McCullagh P., Nelder J.A. (1989) *Generalized linear models*. London: Chapman and Hall. 1989; 532 p. <https://www.routledge.com/Generalized-Linear-Models/McCullagh-Nelder/p/book/9780412317606> (access date: 14.06.2020).

17. Venables W.N., Ripley B.D. *Modern applied statistics*. New York: Springer. 2002; 271–300. DOI: 10.1007/978-0-387-21706-2.

18. 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. [Kuz'mina S.V. Chemical Production Risk Factors and Their Impact on Workers' Mental Health, in *Sbornik nauchnyh statej XI Rossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. (Abstract book of XI Russian Scientific and Practical Conference. Human health in the 21st century.) Kazan. 2019; 568–573.]

19. МКБ-10 (версия от апреля 2019). <https://mkb-10.com/index.php?pid=4257> (дата обращения: 15.06.2020). [ICD-10 for Mortality and Morbidity Statistics (version: 04/2019). <https://mkb-10.com/index.php?pid=4257> (access date: 15.06.2020). (In Russ.)]

20. МКБ-11 (версия от апреля 2019). <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (дата обращения: 15.06.2020). [ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (version: 04/2019). <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (access date: 15.06.2020). (In Russ.)]

Современное состояние и развитие санаторно-курортного потенциала Республики Татарстан

Юрий Андреевич Кнни¹, Ольга Рафаиловна Радченко^{1*},
Артур Ринардович Уразманов¹, Любовь Александровна Балабанова^{1,2}

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Анализ современного состояния санаторно-курортного комплекса Республики Татарстан и выявление востребованности населением санаторно-курортных услуг для отдыха и оздоровления на региональном уровне.

Методы. Для анализа функционирования санаторно-курортного комплекса республики использовали данные официального сайта Федеральной службы государственной статистики (2002–2018 гг.). Были рассчитаны среднелетние значения, ошибка средней величины, темп прироста, линейная регрессия, коэффициент аппроксимации в сравнительном аспекте: Республика Татарстан — Приволжский федеральный округ — Российская Федерация. Для оценки обеспеченности населения санаторно-курортной помощью были рассчитаны следующие показатели: доля населения, воспользовавшаяся санаторно-курортными услугами; обеспеченность койко-местами на 10 тыс. населения; оборот санаторно-курортной койки. Изучение востребованности населением санаторно-курортных услуг проводили с использованием социологического опроса.

Результаты. В ходе сравнительного анализа установлено, что Республика Татарстан относится к регионам с развитым, относительно устойчивым санаторно-курортным комплексом. За изученный период произошло увеличение количества мест в санаториях (с 23,86 койко-мест на 10 тыс. населения в 2002 г. до 24,94 в 2018 г.) и показателя оборота койки (с 12,84 в 2002 г. до 16,59 в 2018 г.), что свидетельствует о преемственности между лечебной и восстановительно-реабилитационной медициной. Увеличение доли отдохнувших (с 3,07% в 2002 г. до 4,15% в 2018 г.) при общем увеличении количества отдохнувших (в 1,39 раза) свидетельствуют о заинтересованности населения в восстановительном лечении и отдыхе в региональных санаториях. В результате проведенного анкетирования был составлен «портрет» современного потребителя санаторно-курортных услуг и определены приоритеты при выборе санатория.

Вывод. Республика Татарстан относится к регионам с развитым санаторно-курортным комплексом и существенным потенциалом для его развития, что подтверждается наличием природных лечебных факторов, улучшением обеспеченности санаторно-курортной помощью и увеличивающимся спросом населения на услуги по восстановительному лечению и отдыху в региональных санаториях.

Ключевые слова: санаторно-курортный комплекс, реабилитация и отдых населения.

Для цитирования: Кнни Ю.А., Радченко О.Р., Уразманов А.Р., Балабанова Л.А. Современное состояние и развитие санаторно-курортного потенциала Республики Татарстан. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 561–569. DOI: 10.17816/KMJ2020-561.

Current state and development of the sanatoriums-health resorts potential of the Republic of Tatarstan

Yu.A. Knni¹, O.R. Radchenko¹, A.R. Urazmanov¹, L.A. Balabanova^{1,2}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Tatarstan Regional Agency of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To analyze the current state of the sanatoriums-health resorts system of the Republic of Tatarstan and identify the demand by the population of sanatoriums-health resorts services for recreation and health promotion at the regional level.

Methods. To analyze the functioning of the sanatoriums-health resorts of the republic, we used data from the official website of the Federal State Statistics Service (2002–2018). We calculated the long-term mean values, standard deviation, growth rate, linear regression, the approximation coefficient in comparing the Republic of Tatarstan, Volga Federal District and the Russian Federation. The population proportion, which used the sanatoriums-health resorts services, bed provision per 10,000 population and bed turnover were calculated to assess the provision of the population with sanatorium-resort services. The study of the demand for sanatorium services by the population was carried out using a sociological survey.

Results. In the comparative analysis, it was found that the Republic of Tatarstan is the region with a developed, relatively stable sanatoriums-health resorts system. The increase in the number of beds in sanatoriums (from 23.86 beds per 10,000 population in 2002 to 24.94 in 2018) and bed turnover rate (from 12.84 in 2002 to 16.59 in 2018) during the studied period indicated the continuity between curative and restorative-rehabilitation medicine. An increase in the proportion (from 3.07% in 2002 to 4.15% in 2018) with an overall increase in the number of stayed people (1.39 times) indicated the interest of the population in rehabilitation treatment and recreation in regional sanatoriums-health resorts. As a result of the survey, a “portrait” of the modern consumer of sanatoriums-health resorts was drawn up, and priorities in sanatorium choosing were determined.

Conclusion. The Republic of Tatarstan belongs to the regions with a developed system of sanatoriums-health resorts and significant potential to its development, which is confirmed by the presence of natural healing factors, improved provision of sanatoriums-health resorts care and increasing demand of the population for services for rehabilitation treatment and recreation in regional sanatoriums.

Keywords: system of sanatoriums - health resorts, rehabilitation and recreation of the population.

For citation: Knni Yu.A., Radchenko O.R., Urazmanov A.R., Balabanova L.A. Current state and development of the sanatoriums-health resorts potential of the Republic of Tatarstan. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 561–569. DOI: 10.17816/KMJ2020-561.

Актуальность. Санаторно-курортное направление традиционно считают важным разделом государственной политики — системы здравоохранения и экономики, так как мероприятия по созданию условий для восстановительного долечивания пациентов, профилактического оздоровления и отдыха в учреждениях санаторного типа способны привести к снижению заболеваемости, увеличению трудоспособности граждан и, как следствие, к существенной экономии финансовых средств.

В многочисленных научных исследованиях приведены убедительные доказательства эффективности реабилитации пациентов, проводимой в санаторно-курортных учреждениях [1,2]. Так, А.Н. Разумов, приводит следующие данные: «Больные, прошедшие санаторный этап реабилитации, в большинстве случаев возвращаются к труду, у них в 2,5 раза снижается временная и стойкая нетрудоспособность. В 2,4 раза уменьшается потребность в госпитализации, в 3 раза сокращаются расходы на лечение в поликлиниках и стационарах, в 2,5 раза снижается ущерб производству в связи с заболеваемостью рабочих и служащих. Выплаты по временной нетрудоспособности уменьшаются в 2,2 раза» [3].

Именно поэтому одно из направлений, обозначенных в «Стратегии развития санаторно-курортного комплекса Российской Федерации», утверждённой Распоряжением Правительства РФ от 26.11.2018 №2581-р, — повышение инвестиционной привлекательности санаторно-курортного комплекса (СКК) Российской Федерации (РФ) для более активного привлечения населения страны к отдыху и реабилитации (в случае необходимости) в местных условиях [2]. Это определяет актуальность проведённого исследования.

Цель исследования — анализ современного состояния СКК Республики Татарстан (РТ) и выявление востребованности населением санаторно-курортных услуг для отдыха и оздоровления на региональном уровне. Для реализации поставленной цели был проведён анализ показателей, характеризующих состояние СКК, для выявления наиболее проблемных факторов и принятия управленческих решений, способствующих его развитию.

Материал и методы исследования. Для анализа особенностей функционирования СКК РТ были использованы данные, представленные на официальном сайте Федераль-

Таблица 1. Сравнительная оценка количества санаторно-курортных организаций Республики Татарстан, Приволжского федерального округа и Российской Федерации в 2002 и 2018 гг. (среднегодовая численность) [10]

Регион	Количество санаторно-курортных организаций, среднегодовая численность			Темп прироста (снижения; T_i) 2002/2018; уравнение регрессии
	2002 г.	2018 г.	$M \pm m$	
Республика Татарстан	57	47	$50 \pm 4,69$	$T_i = -17,54$ $y = -0,9162x + 57,975$ $R^2 = 0,8334$
Приволжский федеральный округ	540	388	$456,94 \pm 48,41$	$T_i = -28,15$ $y = -9,45x + 541,55$ $R^2 = 0,94$
Российская Федерация	2347	1755	$2014,71 \pm 179,14$	$T_i = -33,73$ $y = -34,96x + 2328,1$ $R^2 = 0,94$

ной службы государственной статистики с 2002 по 2018 гг.

Для сравнения были также проанализированы данные по Приволжскому федеральному округу (ПФО) и РФ. Для этого были рассчитаны среднескользящие значения, ошибка средней величины за период наблюдения (17 лет), определён темп прироста (снижения) каждого показателя, построена линейная регрессия с определением коэффициента аппроксимации.

Отдельно проведён анализ распределения количества мест санаторно-курортных организаций, граничащих с РТ. Для оценки обеспеченности населения санаторно-курортной помощью были рассчитаны следующие показатели:

- доля населения, воспользовавшаяся санаторно-курортными услугами;
- обеспеченность койко-местами на 10 тыс. населения;
- оборот санаторно-курортной койки.

Для изучения востребованности населением санаторно-курортных услуг проводили он-лайн опрос при помощи специально-разработанной анкеты, размещённой в приложении Google-forms <https://forms.gle/rnZck9oKGdj6b51Q8>. Всего в анкетировании приняли участие 1347 человек (524 мужчины и 823 женщины, средний возраст $47,54 \pm 8,32$ года), проживающих в РТ.

Результаты и обсуждение. РТ входит в состав ПФО и граничит с Кировской, Ульяновской, Самарской, Оренбургской областями, Башкортостаном, Марий Эл, Удмуртской Республикой и Чувашией. Данные официального сайта Федерального агентства по туризму Министерства экономического развития РФ свидетельствуют о том, что РТ относится к территориям с выгодными природно-климатическими условиями для организации санаторно-курорт-

ной деятельности: климат умеренно-континентальный, очень сухой, с тёплым летом и не очень холодной зимой — средняя температура января -16 °С, июля $+25$ °С. Среднее количество осадков от 460 до 520 мм. В тёплый период (выше 0 °С) выпадает 65–75% годовой суммы осадков. Максимум осадков приходится на июль (51–65 мм), минимум — на февраль (21–27 мм) [4].

Разнообразие природных лечебных ресурсов обусловлено наличием на территории республики бальнеологических факторов (лечебные грязи и минеральные воды) и мягким умеренно-континентальным климатом [5,6]. По данным Министерства экологии и природных ресурсов РТ, на сегодняшний день в республике разведано 33 месторождения минеральных питьевых и лечебных вод с общими эксплуатационными запасами 2734 м³/сут [7]. Многочисленные исследования, показывают, что потенциальные возможности обеспечения запасами минеральных вод лечебно-питьевого и бальнеологического назначения есть практически во всей республике. Это означает возможность организации лечебно-оздоровительных учреждений на новых территориях [6,8,9].

При анализе данных, представленных на официальном сайте Федеральной службы государственной статистики, можно утверждать, что РТ относится к регионам с достаточно развитым СКК (табл. 1).

Данные, представленные в табл. 1, демонстрируют значительное сокращение количества санаториев как по ПФО, так и в целом в РФ, в которой произошло уменьшение за изученный период в 1,34 раза. При этом сокращение санаториев в РТ менее выражено, чем в ПФО и РФ, что может расцениваться как благоприятная тенденция и свидетельствовать об относительной устойчивости СКК РТ за изученный

Таблица 2. Сравнительная оценка числа мест в санаторно-курортных организациях Республики Татарстан, Приволжского федерального округа и Российской Федерации в 2002 и 2018 гг. (среднегодовая численность) [10]

Регион	Количество мест в санаторно-курортных комплексах, среднегодовая численность			Темп прироста (снижения; T_i) 2002/2018; уравнение регрессии
	2002 г.	2018 г.	$M \pm m$	
Республика Татарстан	9019	9713	9347,88±25,70	$T_i=7,69$ $y=-27,887x+9598,9$ $R^2=0,1039$
Приволжский федеральный округ	80 211	73 228	77 780,12±196,35	$T_i=-8,71$ $y=-494,57x+82231$ $R^2=0,56$
Российская Федерация	427 059	434 089	432 678,12±624,08	$T_i=1,65$ $y=-979,47x+416513$ $R^2=0,0022$

период. В целом при оценке динамики численности мест в санаториях выявлена отрицательная тенденция, однако за последние 5–6 лет происходит изменение в сторону увеличения (табл. 2).

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 5 мая 2016 г. №279н нормы ресурсной обеспеченности населения рекомендуют рассчитывать с учётом нормативов объёмов медицинской помощи в расчёте на одного жителя, установленных территориальной программой госгарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [11]. При этом отмечено, что регионы могут самостоятельно определять возможности применения нормативов в зависимости от особенностей половозрастного состава населения, уровня и структуры заболеваемости (смертности) населения, климатических и географических особенностей региона, транспортной доступности и пр.

Исходя из существующих данных, был определён показатель обеспеченности санаторно-курортными койко-местами в РТ, ПФО и РФ (рис. 1). Анализируя полученные данные, можно прийти к заключению, что показатель обеспеченности койко-местами в санаторно-курортных организациях РТ вырос на 4,53% за 17 лет, тогда как в РФ его увеличение составило лишь 0,44%, а в ПФО произошло снижение на 3,73%.

При этом считаем необходимым отметить, что наблюдаемое в РТ увеличение количества мест может быть связано с увеличением спроса населения на услуги СКК (в том числе с появившейся возможностью предоставления санаториями услуг исключительно для размещения, отдыха и досуга). Скорее всего, местной администрацией было принято решение об увеличении количества койко-мест на базе оставшихся

**Рис. 1.** Обеспеченность койко-местами в санаторно-курортных организациях Республики Татарстан, Приволжского федерального округа и Российской Федерации (на 10 тыс. населения; сравнительная оценка: данные 2002 и 2018 гг.)

организаций (206,66 места на один санаторий в 2018 г. — по сравнению с 158,23 места в 2002 г.).

При этом необходимо проанализировать, насколько увеличилась штатная численность врачебного и сестринского персонала, как изменились структура и объём проводимой лечебно-диагностической и реабилитационной работы, однако таких данных на официальном сайте [10] не представлено, поэтому мы планируем провести дополнительное исследование, посвящённое данному вопросу.

Нами также был проведён анализ распределения количества мест санаторно-курортных организаций ПФО с выделением граничащих с РТ регионов (рис. 2) в соответствии с предложенной в диссертационной работе М.М.Илия (2018) методикой статистического учёта [12]: доля была определена не по количеству СКК (поскольку они значительно различаются в зависимости от региона и его природно-климатических и социально-экономических условий), а по количеству койко-мест в них.

Таблица 3. Сравнительная оценка численности людей, размещённых в санаторно-курортных организациях Республики Татарстан, Приволжского федерального округа и Российской Федерации в 2002 и 2018 гг. (среднегодовая численность) [10]

Регион	Численность размещённых в санаторно-курортных организациях, абс.			Темп прироста (снижения; T_i) 2002/2018; уравнение регрессии
	2002 г.	2018 г.	$M \pm m$	
Республика Татарстан	115 847	161 424	149 246,12 \pm 925,97	$T_i=39,34$ $y=1509,7x+135659$ $R^2=0,2346$
Приволжский федеральный округ	960 157	1 158 090	1 184 074,65 \pm 7110,29	$T_i=20,61$ $y=6741,7x+1E+06$ $R^2=0,08$
Российская Федерация	4 953 271	6 415 018	5 850 491,29 \pm 25 439,76	$T_i=29,51$ $y=56065x+5E+06$ $R^2=0,43$

Данное распределение показало, что, наряду с Республикой Башкортостан и Самарской областью, РТ является лидером по наличию мест в санаториях, и при необходимости (при наличии спроса у местного населения) администрация санаториев сможет обеспечить размещение всех желающих.

Ещё одним показателем, по которому можно судить о степени развития санаторно-курортной деятельности и заинтересованности населения в данном виде услуг, служит количество людей, размещённых за год в санаториях (табл. 3).

Увеличение количества отдохнувших во всех изученных субъектах в среднем в 1,53 раза также служит дополнительным косвенным свидетельством наличия спроса у населения на данный вид отдыха. Так, доля отдохнувших в республиканских санаториях увеличилась за изученный период и составила 4,15% в 2018 г. (рис. 3). Однако мы считаем, что при этом необходимо учитывать, что данные значения отражают не столько количество людей, проходивших долечивание на базе санаторных учреждений, сколько (в большей степени) использование санаториев для отдыха, особенно в выходные и праздничные дни. По данным отечественных исследований, это соотношение составляет 1:4 со значительными колебаниями в различных регионах РФ и в разные годы [13, 14].

Также проведённые и опубликованные в 2014 г. исследования показывают ежегодное фактическое сокращение времени пребывания отдыхающих на курортах: средняя продолжительность одной поездки составила в 2002 г. 12,5 дня, в 2006 г. — 10,4 дня, в 2013 г. — 9,8 дня [15]. Очевидно, что при 10-дневном сроке полноценная реабилитация и лечение не могут быть обеспечены на необходимом уровне.



Рис. 2. Распределение санаторно-курортных организаций Приволжского федерального округа (ПФО), граничащих с Республикой Татарстан (РТ) по количеству мест размещения (средне многолетние данные 2002–2018 гг.) в санаторно-курортных комплексах [10]

Согласно приказу Министерства здравоохранения [11], рекомендуемая длительность пребывания в санаторно-курортных условиях варьирует от 14 до 21 дня в зависимости от имеющегося (перенесённого) заболевания и в соответствии с утверждёнными клиническими рекомендациями. Однако данные о средней длительности пребывания пациентов в санатории на сайте [10] не представлены, поэтому сложно провести сравнение обеспеченности санаторно-курортной помощью регионов по традиционным показателям, так же как и оценить медицинскую эффективность деятельности СКК представляется затруднительным — для этого необходимо проведение дополнительного исследования.



Рис. 3. Сравнительная динамика доли отдохнувших в санаториях Республики Татарстан, Приволжского федерального округа и Российской Федерации в 2002 и 2018 гг.

Кроме того, на наш взгляд, сложно сравнивать общепринятые показатели (такие, как среднегодовая занятость койки в году, средняя длительность пребывания на койке, оборот койки и др.), характеризующие деятельность санаториев, по «вертикали» РТ — ПФО — РФ, так как каждый санаторий в зависимости от направленности (органы дыхания, заболевания мочеполовой системы и т.д.) получает различный объём государственного задания по предоставлению санаторно-курортного лечения.

Однако мы провели расчёт для сравнения динамики по «горизонтали» в 2002 и 2018 гг. (рис. 4). При этом обращает на себя внимание значительное увеличение показателя оборота койки за изученный период, что может свидетельствовать о возобновлении связи между лечебной медициной (лечебно-диагностической, в условиях стационара) и медициной восстановительно-реабилитационной (профилактической, в санаторных условиях).

Второй этап нашего исследования состоял в изучении спроса и востребованности населением санаторно-курортных услуг для отдыха и оздоровления в условиях санатория местного или регионального значения. В опросе приняли участие 1347 человек (524 мужчины и 823 женщины, средний возраст $47,54 \pm 8,32$ года), проживающих в РТ. Один из вопросов анкеты (с возможностью множественного выбора) был посвящён изучению предпочтений пациентов о видах отдыха (табл. 4). Ответы респондентов старшего возраста показали приблизительно одинаковый приоритет «пляжного» отдыха и отдыха в санаторных условиях, тогда как более молодое поколение однозначно склоняется к культурно-познавательному отдыху. В качестве «своего варианта» более молодые респонденты вписывали «горный туризм» или «горнолыжный туризм», а респонденты постарше — «отдых на даче».

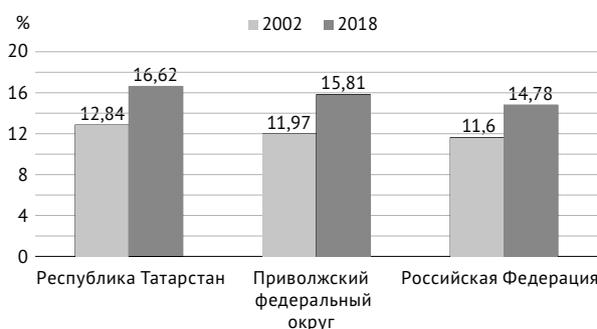


Рис. 4. Сравнительная динамика оборота койки в санаториях Республики Татарстан, Приволжского федерального округа и Российской Федерации в 2002 и 2018 гг. (количество пациентов на 1 койку)

Таблица 4. Распределение предпочтений респондентов по видам отдыха

Виды отдыха	Доля ответов респондентов, %	
	от 18 до 50 лет	старше 50 лет
Пляжный отдых (туризм)	60,17	80,40
Культурно-познавательный отдых (туризм)	76,91	49,88
Лечебно-оздоровительный отдых (туризм)	34,75	82,88
Экстремально-спортивный отдых (туризм)	17,80	2,98
Деловой (конгрессный) туризм	12,39	6,45
Свой вариант	9,11	3,47

При анализе ответов респондентов на вопрос (допускался множественный выбор) о факторах, являющихся приоритетными при планировании отпуска в условиях санатория местного (регионального) значения, также обращает на себя внимание разница в ответах двух групп: более молодого и старшего возраста (табл. 5). Для людей в возрасте до 50 лет важны досуговые мероприятия и условия размещения, тогда как для более старшего поколения — доступная цена и возможность оздоровления.

По данным проведённого анкетирования было установлено, что санаторий воспринимается большинством респондентов старшего поколения как место, куда приезжают для получения восстановительного или профилактического лечения для улучшения здоровья. Более молодая часть опрошенных отметили, что выбрали бы санаторий в качестве места проведения отпуска только в случае предоставления учреждением дополнительных экскурсионных (культурно-исторических, туристических экскурсий). При

Таблица 5. Факторы, повлиявшие на выбор респондентов отдыха и оздоровления в санатории регионального (местного) значения

Факторы	Доля ответов респондентов, %	
	от 18 до 50 лет (n=944)	старше 50 лет (n=403)
Возможность оздоровления, лечения	12,71	50,37
Доступная цена	44,49	79,40
Развлечения, культурные мероприятия	65,68	15,38
Природно-климатические условия региона	16,95	16,38
Условия размещения	42,58	21,34
Советы друзей	13,14	20,84
Предыдущий опыт (совершенная поездка)	7,20	21,34
Отсутствие проблем с оформлением документов для пересечения границы и т.д.	7,20	27,54
Другое	11,23	8,68

этом более двух третей участвующих в анкетировании собираются на отдых в санаторий только после отдыха за границей или при наличии бесплатной (льготной) путёвки.

При анализе ответов респондентов о дополнительных занятиях и интересах во время санаторно-курортного отдыха более старшее поколение отдаёт предпочтение оздоровительным процедурам и пешеходным прогулкам, совершаемым самостоятельно, более молодые предпочитают организованные экскурсии и СПА-процедуры (табл. 6).

В результате проведённого анкетирования был составлен «портрет» современного потребителя санаторно-курортных услуг. Это мужчины и женщины, городские жители, преимущественно в возрасте от 38 до 56 лет, состоящие в браке, с высшим образованием, занятые, как правило, в производственной и экономической сферах, со средним и высоким уровнем дохода, отдающие предпочтение спокойному отдыху, удобству, комфорту и отсутствию каких-либо организационных проблем. Приоритетом в выборе санатория такие респонденты отмечают высокий уровень сервиса, качество питания, профессионализм медицинского персонала, имидж учреждения. Второстепенными оказались такие факторы, как транспортная доступность и отсутствие

Таблица 6. Распределение предпочтений респондентов по видам дополнительных занятий во время санаторно-курортного отдыха

Виды дополнительных занятий	Доля ответов респондентов, %	
	от 18 до 50 лет	старше 50 лет
Пешеходные маршруты (совершенные самостоятельно), пешие прогулки	66,21	80,40
Экскурсии (организованные)	89,51	53,60
Посещение культурно-зрелищных и спортивно-массовых мероприятий	49,58	40,20
Оздоровительные процедуры (водолечение, грязелечение, массаж и др.)	55,72	91,32
СПА, бассейн	83,90	85,36
Шопинг	53,28	30,27
Фитнес-центр, спортивный зал	17,37	16,13
Другое	7,20	2,98

сложностей при приобретении и оформлении путёвки. Также респондентами были отмечены «отрицательные факторы», препятствующие выбору местных санаториев в качестве альтернативы «пляжному отдыху за рубежом»: недостаточный уровень развития инфраструктуры и сервиса, высокие цены на услуги, предоставляемые санаторно-курортными организациями, низкий уровень логистики, узкий спектр предоставляемых дополнительных медицинских услуг.

ВЫВОДЫ

1. Республика Татарстан относится к регионам с развитым санаторно-курортным комплексом. За период исследования произошло значительное сокращение количества санаториев как по Приволжскому федеральному округу, так и в целом по России, однако темп снижения в Республике Татарстан меньше, что свидетельствует об относительной устойчивости санаторно-курортного комплекса Татарстана. Анализ распределения количества мест санаторно-курортных организаций, с выделением граничащих с Татарстаном регионов показал, что наряду с Республикой Башкортостан и Самарской областью Республика Татарстан — лидер по наличию мест в санаториях, и на фоне

спроса у местного населения администрация санаториев может обеспечить отдых и лечение.

2. Выявлено улучшение обеспеченности населения санаторно-курортной помощью: за изученный период увеличилось количество мест в санаториях и оборот санаторно-курортной койки, что служит косвенным доказательством восстановленной преемственности между лечебной и восстановительно-реабилитационной медициной.

3. Портрет современного потребителя санаторно-курортных услуг Республики Татарстан, составленный по результатам проведенного анкетирования: городские жители, преимущественно в возрасте от 38 до 56 лет, состоящие в браке, с высшим образованием, занятые, как правило, в производственной и экономической сферах, со средним и высоким уровнем дохода, отдающие предпочтение спокойному отдыху, удобству, комфорту и отсутствию каких-либо организационных проблем. Приоритетные параметры, способствующие выбору отдыха в санатории местного или регионального уровня, — общий комфорт и уровень сервиса.

Участие авторов. Ю.А.К. и А.Р.У. отвечали за сбор данных для исследования; Л.А.Б. отвечала за анализ результатов; О.Р.Р. — руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клейман А.А., Бабанчикова О.А. О совершенствовании санаторно-курортного комплекса и развитии лечебно-оздоровительного туризма в Российской Федерации (на примере Уральского экономического района и Республики Башкортостан). *Вестн. Нац. академии туризма*. 2016; (2): 62–68. [Kleyman A.A., Babanchikova O.A. On the improvement of sanatorium-resort complex and the development of health tourism in the Russian Federation (based on the example of the Ural economic region and the Republic of Bashkortostan). *Vestnik Natsional'noy akademii turizma*. 2016; (2): 62–68. (In Russ.)]

2. Оборин М.С. Санаторно-курортный комплекс как фактор социально-экономической стабильности региона. *Вестн. Пермского нац. исслед. политехнич. ун-та. Социально-экономические науки*. 2017; (3): 265–279. [Oborin M.S. Sanatorium-resort complex as a factor of socio-economic stability of the region. *Vestnik Permskogo natsional'nogo issledovatel'skogo politekhnicheskogo universiteta. Social'no-ekonomicheskie nauki*. 2017; (3): 265–279. (In Russ.)] DOI: 10.15593/2224-9354/2017.3.22.

3. Разумов А.Н. О значении санаторно-курортного комплекса в сбережении здоровья населения России. *БОСС*. 2019; (6). <http://www.bossmag.ru/archiv/2019/boss-iyun-2019-g> (дата обращения: 02.06.2020). [Razumov A.N. O znachenii sanatorno-kurortnogo kompleksa v

sberezenii zdorov'ya naseleniya Rossii. *BOSS*. 2019 (6). <http://www.bossmag.ru/archiv/2019/boss-iyun-2019-g> (access date: 02.06.2020). (In Russ.)]

4. *Официальный сайт Федерального Агентства по туризму Министерства экономического развития Российской Федерации (Ростуризм)*. https://www.russiatourism.ru/contents/turizm_v_rossii/regions/privolzhskiy-fo/respublika-tatarstan (дата обращения: 20.05.2020). [Official'nyj sajt Federal'nogo Agentstva po turizmu Ministerstva ekonomicheskogo razvitiya Rossijskoj Federacii (Rosturizm). https://www.russiatourism.ru/contents/turizm_v_rossii/regions/privolzhskiy-fo/respublika-tatarstan (access date: 20.05.2020). (In Russ.)]

5. Абинова Л.И., Шабанова Л.Б. Оценка пространственного распределения туристско-рекреационного потенциала Республики Татарстан. *Актуальн. пробл. экономики и права*. 2013; (3): 17–21. [Abinova L.I., Shabanova L.B. Rating estimation of territorial distribution of the tourist-recreational potential of Tatarstan Republic. *Aktual'nye problemy ekonomiki i prava*. 2013; (3): 17–21. (In Russ.)]

6. Зарипов М.С., Сунгатуллин Р.Х. Минеральные питьевые воды юго-востока Республики Татарстан. *Учёные записки Казанского ун-та. Серия естественные науки*. 2016; 158 (4): 517–530. [Zaripov M.S., Sungatullin R.Kh. Mineral drinking waters in the southeast of the Republic of Tatarstan, Russia. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*. 2016; 158 (4): 517–530. (In Russ.)]

7. Государственный доклад «О состоянии природных ресурсов и об охране окружающей среды Республики Татарстан в 2018 г.». Казань. 2019; 402 с. <https://eco.tatarstan.ru/gosdoklad.htm> (дата обращения: 04.06.2020). [Gosudarstvennyj doklad “O sostoyanii prirodnyh resursov i ob ohrane okruzhayushchej sredy Respubliki Tatarstan v 2018 godu”. Kazan'. 2019; 402 p. <https://eco.tatarstan.ru/gosdoklad.htm> (access date: 04.06.2020). (In Russ.)]

8. Мударисов Р.Г., Соловьёва Е.Г. Концептуальные проблемы государственного регулирования развития сельского туризма в Республике Татарстан. *Сервис в России и за рубежом*. 2018; 12 (3): 50–62. [Mudarisov R.G., Solovyova E.G. Conceptual problems of state regulation of rural tourism development in the Republic of Tatarstan. *Servis v Rossii i za rubezhom*. 2018; 12 (3): 50–62. (In Russ.)] DOI: 10.24411/1995-042X-2018-10304.

9. Сидоров В.П., Рубцов В.А., Шабалина С.А., Булатова Г.Н. Природно-рекреационный потенциал Республики Татарстан. *Вестник Удмуртского университета. Серия «Биология. Науки о Земле»*. 2013; (3): 152–161. [Sidorov V.P., Rubtsov V.A., Shabalina S.A., Bulatova G.N. Natural-recreational potential of Tatarstan. *Vestnik Udmurtskogo universiteta. Seriya “Biologiya. Nauki o Zemle”*. 2013; (3): 152–161. (In Russ.)]

10. *Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики*. <https://fedstat.ru/indicator/42106> (дата обращения: 17.05.2020). [Official'nyj sajt Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki. <https://fedstat.ru/indicator/42106> (access date: 17.05.2020). (In Russ.)]

11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 мая 2016 г. №279н «Об утверждении Порядка организации санаторно-курортного лечения». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71844124/> (дата обращения: 02.06.2020). [Priказ Ministerstva zdavoohraneniya RF ot 5 maya 2016 g. №279n “Ob utverzhdenii Poryadka organizacii sanatorno-kurortnogo lecheniya”. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71844124/> (access date: 02.06.2020). (In Russ.)]

12. Илий М.М. *Совершенствование бизнес-процессов в санаторно-курортной деятельности (на примере Тюменской области)*. Дисс. ... канд. экономич. наук. СПб. 2018; 148 с. [Ilij M.M. *Sovershenstvovanie biznes-processov v sanatorno-kurortnoj deyatel'nosti (na primere Tyumenskoj oblasti)*. Dissertaciya na soiskanie uchenoj stepeni kandidata ekonomicheskikh nauk. (Improving business processes in sanatorium and resort activities (on the example of the Tyumen region) Thesis. Cand. economical sciences.) Sankt-Peterburg. 2018; 148 p. (In Russ.)]

13. Оборин М.С., Плотников А.В. Основные методы изучения внешней и внутренней сред санаторно-курортных организаций региона. *Известия Дальневосточного федерального ун-та. Экономика и управление*. 2012; (4): 28–35. [Oborin M.S., Plotnikov A.V. The basic methods of external and internal environment studies of therapeutic organization of the region. *Izvestiya Dal'nevostochnogo federal'nogo universiteta. Ekonomika i upravlenie*. 2012; (4): 28–35. (In Russ.)]

14. Оборин М.С. Социально-экономические условия и функции санаторно-курортной системы региона как фактор создания маркетинговой стратегии развития рынка санаторно-курортных услуг. *Вестн. Астраханского гос. технич. ун-та. Серия: Экономика*. 2015; (2): 49–56. [Oborin M.S. Socio-economic conditions and functions of health resort system in the region as a factor of formation of marketing strategy of the development of the market of health resort services. *Vestnik Astrakhanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. Seriya: Ekonomika*. 2015; (2): 49–56. (In Russ.)]

15. Ветитнев А.М., Войнова Я.А. *Организация санаторно-курортной деятельности*. Учебное пособие. М.: Федеральное агентство по туризму. 2014; 272 с. [Organizaciya sanatorno-kurortnoj deyatel'nosti: uchebnoe posobie. (Organization of health resort activities. Tutorial. Moscow: Federal Agency for Tourism.) Ed. by A.M. Vetitnev, Ya.A. Vojnova. M.: Federal'noe agentstvo po turizmu. 2014; 272 p. (In Russ.)]

Редкое летальное осложнение травмы гортаноглотки инородным телом

Андрей Викторович Федин^{1,2}, Валерия Станиславовна Пояркова³,
Людмила Андреевна Ащина^{2*}, Наталья Александровна Шкурова^{1,2}

¹Клиническая больница №6 им. Г.А. Захарьина, г. Пенза, Россия;

²Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Российской
медицинской академии непрерывного профессионального
образования, г. Пенза, Россия;

³Волгоградский государственный медицинский
университет, г. Волгоград, Россия

Реферат

Летальное осложнение травмы гортаноглотки инородными телами — достаточно редкое явление. Среди попадающих с пищей инородных тел наиболее распространены рыбные кости. За счёт острых краёв они могут травмировать слизистую оболочку гортаноглотки, это приводит к развитию воспалительного процесса, вследствие чего возникают отёк, гиперемия и усиление болевого синдрома. Кроме того, инородные тела могут спровоцировать такие осложнения, как кровотечение, флегмона шеи, подкожная эмфизема, перфорация пищевода, сепсис и другие, что грозит летальным исходом. Однако за счёт своевременной диагностики, по данным научной литературы, такие случаи крайне редки. Вследствие того, что визуализация чужеродных тел в области гортаноглотки затруднена (особенно при локализации в грушевидных синусах), для диагностики применяют ларингоскопию. Кроме того, в некоторых случаях показано проведение рентгенологического исследования и компьютерной томографии. В работе представлено клиническое наблюдение пациента М. 57 лет, причиной смерти которого стало редкое осложнение травмы гортаноглотки рыбной костью. При поступлении больного в отделение был установлен основной клинический диагноз: травма гортаноглотки, осложнённая парафарингитом справа. Пациенту проводили антибактериальную, инфузионную, противовоспалительную и гипотензивную терапию. Через 20 ч от момента обращения у больного возникли внезапная потеря сознания и остановка сердечной деятельности, диагностирована смерть. На основании клинической картины было сделано заключение о том, что вероятная причина смерти — тромбоэмболия лёгочной артерии. По результатам аутопсии было установлено повреждение правой наружной яремной вены, вследствие которого развился тромбоз, а как следствие — тромбоэмболия лёгочной артерии, что стало причиной летального исхода. Аналогичных клинических описаний в доступной научной литературе обнаружено не было.

Ключевые слова: инородное тело, рыбная кость, гортаноглотка, травма, клиническое наблюдение.

Для цитирования: Федин А.В., Пояркова В.С., Ащина Л.А., Шкурова Н.А. Редкое летальное осложнение травмы гортаноглотки инородным телом. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 570–573. DOI: 10.17816/KMJ2020-570.

A rare lethal complication of larynxopharynx injuries by a foreign body

A.V. Fedin^{1,2}, V.S. Poyarkova³, L.A. Aschina², N.A. Shkurova^{1,2}

¹Clinical hospital №6 named after G.A. Zakharyin, Penza, Russia;

²Penza State Institute of Postgraduate Medical Educational, Penza, Russia;

³Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract

A lethal complication of larynxopharynx injuries by foreign bodies is a rare phenomenon. Among foreign bodies are ingested together with food, fishbones are the most common. They can injure the mucous membrane of the

larynx and pharynx due to the sharp edges, thereby causing inflammation, resulting in edema occurs, hyperemia and increased pain. Besides, foreign bodies can provoke complications such as bleeding, cervical phlegmon, subcutaneous emphysema, esophageal perforation, sepsis and others, which can lead to the death of patients. However, due to timely diagnosis, according to the scientific literature, such cases are extremely rare. Because the visualization of foreign bodies in the area of the larynx is difficult (especially when localized in the pyriform sinuses), laryngoscopy is used for diagnosis. Moreover, in some cases, X-ray examination and computed tomography are indicated. The paper presents a clinical observation of a 57-year-old patient M., whose cause of death was a rare complication of laryngopharynx injuries with a fishbone. When the patient was admitted to the department, the basic clinical diagnosis was established: laryngopharyngeal injury complicated by right parapharyngeal abscess. The patient underwent antibacterial, infusion, anti-inflammatory and antihypertensive therapy. At 20 hours after hospital admission, the patient had an abrupt loss of consciousness and cardiac arrest, then death. Based on the clinical picture, it was concluded that pulmonary thromboembolism was the probable cause of death. The autopsy revealed injury of the right external jugular vein, as a result of which develop thrombophlebitis, and then pulmonary artery thromboembolism, which caused the patient's death. No similar clinical descriptions were found in the available scientific literature.

Keywords: foreign body, fish bone, larynxopharynx, trauma, clinical observation.

For citation: Fedin A.V., Poyarkova V.S., Aschina L.A., Shkurova N.A. A rare lethal complication of larynxopharynx injuries by a foreign body. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 570–573. DOI: 10.17816/KMJ2020-570.

Инородные тела, как правило, попадают в гортаноглотку вместе с пищей. Среди инородных тел гортаноглотки и шейного отдела пищевода наиболее распространены рыбные кости. Кроме того, инородными телами могут стать случайно попавшие в рот предметы (гвозди, булавки, швейные и медицинские иглы, рыболовные крючки, мелкие части игрушек и др.), а также зубные протезы. При попадании таких чужеродных предметов в верхние отделы пищеварительного тракта высок риск повреждения слизистой оболочки и подслизистого слоя [1].

Основными клиническими симптомами инородного тела гортаноглотки бывают боль, дисфагия, кашель и гиперсаливация. Попадание посторонних предметов большого размера может привести к обструкции дыхательных путей. Выраженность клинических симптомов зависит от размеров инородного тела, его формы, продолжительности пребывания и локализации [2].

Попадание в гортаноглотку инородных тел может вызвать различные осложнения, многие из которых способны привести к летальному исходу: кровотечение, перфорация пищевода, подчелюстной лимфаденит, латерофарингеальный абсцесс, флегмона шеи, подкожная эмфизема, медиастинит, сепсис [2]. Развитие осложнений связано с воспалительным процессом в месте внедрения чужеродного предмета и анатомической связью гортаноглотки с клетчаточными пространствами шеи. Однако в настоящее время, благодаря своевременной диагностике с применением эндоскопического исследования и компьютерной томографии, смертельные случаи редки [3–6]. В доступной

литературе последних лет описано два клинических случая, закончившихся смертью от асфиксии в результате попадания крупных инородных тел в гортаноглотку у психиатрических больных [7, 8].

Среди редких осложнений, вызванных инородным телом данной локализации, следует отметить сообщение группы учёных из Китая о рыбной кости, мигрировавшей из гортаноглотки в щитовидную железу у 31-летней женщины. Кость была успешно удалена через 2 мес после появления симптомов и через 3 мес после попадания кости в организм [1]. Также заслуживает внимания клиническое наблюдение S. Leonard и соавт. [9]. 72-летний мужчина обратился в клинику с болью в левой половине передней поверхности шеи в течение 3 нед. Боль возникла во время еды, когда пациент почувствовал, что проглотил рыбную кость. При этом не было дисфагии, одышки и кровохарканья. При эндоскопическом исследовании признаков патологии гортани не было обнаружено. Компьютерная томография выявила травматическое ларингоцеле, локализующееся в левом грушевидном синусе. Отмечено, что травмы гортаноглотки могут привести к его появлению.

Мы хотим поделиться собственным клиническим наблюдением редкого осложнения инородного тела гортаноглотки, закончившегося летальным исходом.

Клиническое наблюдение. Пациент М. 57 лет обратился в приёмное отделение ГБУЗ «Клиническая больница №6 им. Г.А. Захарьина» (Россия, г. Пенза) 10.05.2018 с жалобами на боль в горле, лихорадку, общую слабость. Из анам-

неза известно, что боли появились около 5 дней назад, после того как больной подавился рыбной костью, которую удалил самостоятельно. В течение последних 2 дней боли значительно усилились, присоединились лихорадка и общая слабость.

В приёмном отделении пациент был осмотрен терапевтом и оториноларингологом, были проведены диагностические мероприятия в следующем объёме: общий анализ крови, фиброларингоскопия, фиброгастроскопия, электрокардиография.

В результате инородное тело глотки и пищевода обнаружено не было. При мезофарингоскопии и осмотре фиброскопом слизистая оболочка правой половины задней стенки глотки отёчна и гиперемирована в пределах рото- и гортаноглотки, в области правого грушевидного синуса покрыта фибриновым налётом. В общем анализе крови зафиксированы лейкоцитоз ($23,6 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения ($95 \times 10^9/\text{л}$). На основании полученных данных был установлен основной клинический диагноз: травма гортаноглотки, осложнённая парафарингитом справа. Кроме того, у пациента был сопутствующий диагноз: ишемическая болезнь сердца, аритмический вариант, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий и гипертоническая болезнь III стадии, риск IV.

Пациент был госпитализирован в отделение оториноларингологии. Проводили антибактериальную терапию [цефтриаксон 1,0 г внутримышечно совместно с кларитромицином (клацидом) 500 мг внутривенно через каждые 12 ч], инфузионную [натрия хлорид 0,9% 400 мл внутривенно; раствор декстрозы (глюкозы) 10% 400 мл с инсулином 8 ЕД и раствором калия хлорида 1% 30 мл внутривенно], противовоспалительную (диклофенак 75 мг внутримышечно 1 раз в день) и гипотензивную терапию (эналаприл 5 мг 2 раза в день, индапамид 2,5 мг 1 раз в день).

На фоне лечения пациент отмечал уменьшение болей, при этом сохранялась фебрильная лихорадка. При дальнейшем обследовании обнаружены следующие отклонения в лабораторных показателях: повышение уровня креатинина (272 мкмоль/л) и мочевины (23 ммоль/л) в биохимическом анализе крови, гипергликемия ($8,49 \text{ ммоль/л}$), повышение уровня белка ($0,84 \text{ г/л}$) и количества лейкоцитов (4–6 в поле зрения) в общем анализе мочи.

Через 20 ч от момента обращения в приёмное отделение 11.05.2018 у больного возникли внезапная потеря сознания и остановка сердечной деятельности. Реанимационные меро-

приятия были неэффективны. На основании клинической картины было сделано заключение о том, что вероятная причина смерти — тромбоэмболия лёгочной артерии.

При аутопсии в области правого грушевидного синуса была обнаружена колотая рана диаметром 3 мм. Рана распространялась на подлежащие ткани, проходя сквозь две стенки правой наружной яремной вены. Окружающая вену клетчатка латерального парафарингеального пространства имела грязно-серый цвет и содержала гнойное отделяемое объёмом около 2 мл. По краям раны наружной яремной вены отмечен рост грануляционной ткани. В просвете вены был обнаружен флотирующий тромб протяжённостью около 18 см с точкой фиксации в области краёв раны. Кроме того, при судебно-медицинском исследовании респираторной системы зафиксирована картина тромбоэмболии лёгочной артерии.

По результатам аутопсии был составлен судебно-медицинский диагноз. Основное заболевание — колотое ранение гортаноглотки с осложнениями, такими как правосторонний гнойно-некротический парафарингит, тромбоз правых наружных яремных вен, тромбоз лёгочной артерии, очаговые кровоизлияния, очаги эмфиземы и ателектазов в лёгких, частичная делипидизация клеток коркового слоя надпочечников, полнокровие и отёк головного мозга с наличием диапедезных кровоизлияний. Из сопутствующих заболеваний отмечены атеросклеротический кардиосклероз, нестенозирующий атеросклероз венечных артерий, гипертрофия и дистрофия миокарда, застойное полнокровие печени, пневмосклероз, артериолонефросклероз.

Таким образом, при сопоставлении клинического и судебно-медицинского диагнозов было установлено их совпадение.

Вывод: причиной смерти пациента М. стала тромбоэмболия лёгочной артерии, к развитию которой привело редкое осложнение травмы гортаноглотки инородным телом — тромбоз правых наружных яремных вен. Аналогичных клинических описаний в доступной литературе нам обнаружить не удалось.

Участие авторов. А.В.Ф, В.С.П, Л.А.А., Н.А.Ш — проведение исследования, сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu E., Huang L., Zhou Y., Zhu X. Migratory fish bone in the thyroid gland: case report and literature review. *Case Rep. Med.* 2018; 2018: 7345723. DOI: 10.1155/2018/7345723.
2. Goldman R.D., Gurberg J., Paul Moxham J. A Lodged barramundi fish-bone stabbing the piriform fossa in a child. *Pediatr. Emerg. Care.* 2018; 34 (12): 243–245. DOI: 10.1097/PES.0000000000001681.
3. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. *Детская оториноларингология*. М.: Медицина. 2005; 527 с. [Bogomil'skiy M.R., Chistyakova V.R. *Detskaya otorinolaringologiya*. (Children's otorhinolaryngology.) М.: Meditsina. 2005; 527 p. (In Russ.)]
4. Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А. *Оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011; 656 с. [Pal'chun V.T., Magomedov M.M., Luchikhin L.A. *Otorinolaringologiya*. (Otorhinolaryngology.) М.: GEOTAR-Media. 2011; 656 p. (In Russ.)]
5. Темкин Я.С., Лихачёв А.Г., Преображенский Б.С. *Болезни уха, горла и носа*. М.: Медгиз. 1947; 374 с. [Temkin Ya.S., Likhachev A.G., Preobrazhenskiy B.S. *Bolezni ukha, gorla i nosa*. (Ear, nose and throat diseases.) М.: Medgiz. 1947; 374 p. (In Russ.)]
6. Cho W.S., Nistor M., Ubayasiri K., Johnston M. Unusual “feathery” cause of parapharyngeal abscess in an infant. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018: bcr2017222813. DOI: 10.1136/bcr-2017-222813.
7. Warner L.L., Ekbom D.C., Warner P.A. The extraordinary case of the hungry woman: large foreign body ingestion with respiratory arrest. *A Case Rep.* 2017; 8 (6): 147–149. DOI: 10.1213/XAA.0000000000000450.
8. Bogdanovic M., Alempijevic D., Curcic D., Durmic T.A. Fatal outcome of pica syndrome: an usual case of delayed mortality. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 2018; 39 (3): 261–263. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000409.
9. Leonard S., Kelly A., Hanna B. Laryngocoele formation after ingestion of fish bone. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017: bcr2016217994. DOI: 10.1136/bcr-2016-217994.

Клинический случай центрального рака лёгкого и инфильтративного туберкулёза

Алексей Георгиевич Наумов*, Александр Васильевич Павлунин, Анастасия Юрьевна Голова, Надежда Алексеевна Никольская, Ксения Валерьевна Мансурская, Ольга Евгеньевна Самарина

Приволжский исследовательский медицинский университет,
г. Нижний Новгород, Россия

Реферат

Научная проблема, посвящённая вопросу сочетания туберкулёзного процесса и рака лёгких, в современной литературе раскрыта не полностью. В первую очередь это связано с низкой частотой этих двух видов патологии одновременно. Данное обстоятельство может способствовать возникновению сложностей в качественной и своевременной диагностике этих заболеваний. Туберкулёз длительное время «скрывает» рентгенологические проявления злокачественной опухоли, способствуя её прогрессированию и развитию высокой летальности среди больных. Рак лёгкого облегчает гемато- и лимфогенную диссеминацию специфического возбудителя. В качестве примера представлен клинический случай симультанного развития туберкулёза и рака лёгкого, который наблюдался в Нижегородском областном клиническом противотуберкулёзном диспансере в отделении для больных туберкулёзом органов дыхания. Нами сделаны выводы о том, что соблюдение алгоритма обязательного диагностического минимума при обращении пациентов с жалобами в общую лечебную сеть, а также правил диспансеризации населения, особенно среди людей старше 45 лет, позволит минимизировать риск несвоевременного выявления туберкулёза органов дыхания в сочетании с запущенным онкологическим процессом.

Ключевые слова: туберкулёз, рак лёгкого, сочетание, диагностика.

Для цитирования: Наумов А.Г., Павлунин А.В., Голова А.Ю. и др. Клинический случай центрального рака лёгкого и инфильтративного туберкулёза. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 574–578. DOI: 10.17816/KMJ2020-574.

A clinical case of central cancer of the lung and infiltrative tuberculosis

A.G. Naumov, A.V. Pavlunin, A.Yu. Golova, N.A. Nikolskaya, K.V. Mansurskaya, O.E. Samarina
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Russia

Abstract

The scientific challenge of combining the tuberculosis process and lung cancer has not been fully disclosed in modern literature. This primarily involves the low incidence of these two pathologies at the same time. This may contribute to difficulties in the qualitative and timely diagnosis of these diseases. Tuberculosis “hides” the radiological manifestations of a malignant tumor for a long time that contributing to its progression and the development of high mortality among patients. Lung cancer facilitates hemato- and lymphogenous spread of a specific pathogen. As an example, a clinical case of simultaneous occurrence of pulmonary tuberculosis and lung cancer which was observed in the patient admitted to the Department for patients with respiratory tuberculosis of Nizhny Novgorod regional clinical tuberculosis dispensary, was presented. We concluded that compliance with the algorithm of the mandatory diagnostic minimum when patients admitted to the general healthcare network, as well as compliance with the rules for population screening, especially among people over 45, will minimize the risks of delayed diagnosis in case of coexistence of respiratory tuberculosis and lung cancer.

Keywords: tuberculosis, lung cancer, combination, diagnosis.

For citation: Naumov A.G., Pavlunin A.V., Golova A.Yu. et al. A clinical case of central cancer of the lung and infiltrative tuberculosis. *Kazan Medical Journal.* 2020; 101 (4): 574–578. DOI: 10.17816/KMJ2020-574.

Согласно отчёту Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1] в 2018 г. в мире заболели туберкулёзом около 10 млн человек, из которых 57% — мужчины, 32% — женщины, 11% — дети в возрасте до 15 лет. Количество умерших от этого грозного заболевания среди ВИЧ-негативных¹ пациентов составило 1,2 млн человек, среди ВИЧ-позитивных — 251 тыс. человек.

Свыше 80% всех случаев заболеваемости туберкулёзом приходится на 30 стран из списка ВОЗ с высоким показателем бремени туберкулёза, среди них занимают лидирующие позиции Индия, Китай, Индонезия, Филиппины (ВОЗ, 2019). На страны Америки и Европы приходится лишь 3 и 6% случаев заболеваемости туберкулёзом от общего числа случаев в мире (ВОЗ, 2018).

Серьёзной проблемой отечественного и зарубежного здравоохранения остаётся лекарственно-устойчивый туберкулёз [2, 3]. По данным ВОЗ (2019), в 2018 г. устойчивость к рифампицину (препарату первого ряда) была выявлена у полумиллиона человек, которым в 78% случаев был выставлен диагноз «туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью» (МЛУ-туберкулёз). Половину всех случаев лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к рифампицину и МЛУ-туберкулёза регистрируют в трёх странах — Индии (27%), Китае (14%) и России (9%).

Рак лёгкого становится одной из главных причин смертности населения многих стран среди всех онкологических заболеваний [4]. По мнению I. Rosa и соавт. [5], J. Furin и соавт. [6], при отсутствии адекватных алгоритмов в ликвидации лекарственно-устойчивого туберкулёза к 2050 г. смертность от этого заболевания может сравниться со смертностью от опухолевых процессов.

По данным Н.П. Карущака [7] и В.К. Полянского [8], туберкулёз и рак лёгких могут локализоваться одновременно в единой совокупности тканей либо выступать в качестве двух обособленных заболеваний.

Рак лёгкого и туберкулёз имеют много общего. Для них свойственны поражение паренхимы лёгких, высокая распространённость и частое стёртое, малосимптомное течение [9], а также возникновение системного хронического воспаления с наличием глубоких изменений в иммунном ответе [10].

Как правило, прогрессирующий и длительно существующий воспалительный ответ при туберкулёзе лёгких становится причиной воз-

никновения предраковых морфологических изменений эпителия и слизистых оболочек [11], что создаёт благоприятный фон для развития злокачественной опухоли.

С точки зрения клинико-морфологической классификации [12] принято выделять следующие виды сочетания туберкулёза и рака лёгких:

1) по мере угасания воспалительной реакции, вызванной возбудителем туберкулёза, в зоне формирования рубцовой ткани может образоваться опухоль;

2) опухоль может появиться, как самостоятельное заболевание, но вызвать реактивацию перенесённого туберкулёзного процесса (рецидив);

3) грубые нарушения архитектоники ткани в каверне могут стать почвой для инициации опухолевого заболевания;

4) на фоне глубокой иммуносупрессии макроорганизма, присущей раку лёгкого, туберкулёз может быть диагностирован как оппортунистическая инфекция.

В качестве примера представляем клинический случай симультанного развития туберкулёза и рака лёгкого, наблюдаемый нами в Нижегородском областном клиническом противотуберкулёзном диспансере (НОКПД) в отделении для больных туберкулёзом органов дыхания. На публикацию данных получено письменное информированное согласие пациента.

Пациент Б. 41 года 06.06.2019 поступил в НОКПД в отделение для больных туберкулёзом органов дыхания с подозрением на туберкулёз лёгких в сочетании с раком этой же локализации.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент считает себя больным с января 2019 г., когда у него появились непродуктивный кашель и вялость. В поликлинику по месту жительства обратился только 27.05.2019 с жалобами на прогрессирующую слабость, постоянный озноб, повышение температуры тела до 39 °С. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 27.05.2019 было обнаружено неоднородное затемнение в верхнем и среднем полях правого лёгкого, сливающееся с корнем. После осмотра и консультации терапевта направлен на дополнительное обследование в областной противотуберкулёзный диспансер. С целью исключения неспецифической пневмонии получал антибиотик широкого спектра действия цефтриаксон на протяжении 7 дней. Клинического улучшения не было.

01.06.2019 пациенту проведена мультиспиральная компьютерная томография органов

¹ ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

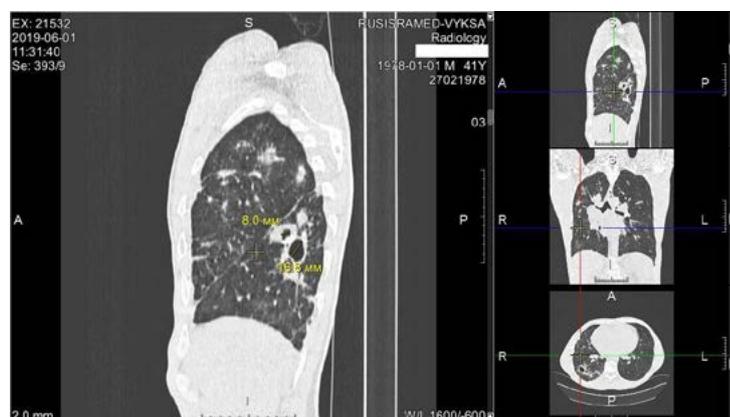


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки. Снимки пациента от 01.06.2019: деструкция лёгочной паренхимы в нижней доле правого лёгкого

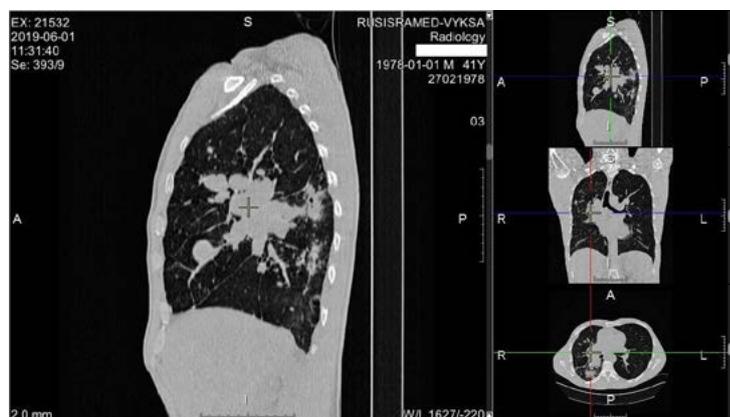


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов грудной клетки. Снимки пациента от 01.06.2019: лимфаденопатия средостения

грудной клетки. Заключение: компьютерно-томографические признаки инфильтративного туберкулёза правого лёгкого в фазе распада (рис. 1). Лимфаденопатия средостения (рис. 2), генез под вопросом, туберкулёз бронха под вопросом, сочетание с раком лёгкого под вопросом.

03.06.2019 больной трёхкратно сдал мокроту на микроскопию с окраской по Цилю–Нильсену. Результат микроскопии на кислотоустойчивые микобактерии положительный (1+). В анализе мокроты методом полимеразной цепной реакции от 04.06.2019 обнаружена дезоксирибонуклеиновая кислота *M. tuberculosis* с подтверждением устойчивости к изониазиду и рифампицину. Расширенный тест на лекарственную чувствительность, полученный при анализе образовавшейся культуры возбудителя на плотной питательной среде, идентифицировал устойчивость *M. tuberculosis* к двум дополнительным противотуберкулёзным антибиотикам — этамбутолу и стрептомицину.

По результатам лабораторных и инструментальных методов исследований Центральной врачебной контрольной комиссией от 06.06.2019 был установлен диагноз в соответствии с существующей классификацией, закреплённой в приказе Минздрава России №109 от

21 марта 2003 г.: «A15.0. Инфильтративный туберкулёз правого лёгкого, фаза распада, МБТ (+), 1А ГДУ, МЛУ (H, R, E, S — устойчивость). Лимфаденопатия справа, генез? Туберкулёз бронха? Рак лёгкого?».

Было начато лечение по IV режиму химиотерапии, интенсивная фаза, до 240 доз, шестью противотуберкулёзными препаратами — капреомицин 1000 мг, левофлоксацин 750 мг, пиразинамид 1500 мг, этионамид 750 мг, циклосерин 750 мг, парааминосалициловая кислота 8000 мг, согласно клиническим рекомендациям по туберкулёзу органов дыхания у взрослых (2020).

18.06.2019 больному была выполнена диагностическая трахеобронхоскопия под местной анестезией лидокаином, в результате которой выявлены следующие изменения: «Новообразование 6-го сегментарного бронха справа под вопросом. Бронхоаденопатия бифуркационных, трахеобронхиальных и бронхопульмональных лимфатических узлов справа. Бронхоодулярный свищ правого межуточного бронха. Инфильтративный туберкулёз 3-го, 6-го сегментарных бронхов и их субсегментов. Диффузный катаральный бронхит III степени интенсивности воспаления».

Взята катетер-биопсия из 6-го сегментарного бронха справа на цитологическое и гистологическое исследования. По материалам цитологии обнаружены скопление бронхиального эпителия с признаками гиперплазии в части клеток, умеренная нейтрофильная инфильтрация, нити фибрина. При гистологическом исследовании выявлены фрагменты фиброзной ткани, частично покрытые бронхиальным эпителием, и некротические массы, инфильтрированные сегментоядерными лейкоцитами с включением клеток с гиперхромными деформированными ядрами.

27.06.2019 пациент отметил ухудшение самочувствия в виде дискомфорта в области сердца. На электрокардиограмме (ЭКГ) от 27.06.2019 признаки фибрилляции предсердий.

Цифровая флюорограмма органов грудной клетки от 27.06.2019: «В правом лёгком, максимально в прикорневой зоне, визуализируются фокусные инфильтраты и разнокалиберные очаги сливного характера с нечёткими контурами с распадом в некоторых из них. Левое лёгкое чистое. Правый корень расширен за счёт увеличенных лимфатических узлов всех групп со сдавлением бронхов. Сердце расширено в поперечнике, смещено вправо. В латеральном синусе справа небольшое количество жидкости. В сравнении с рентгенограммой органов грудной клетки от 27.05.2019 определяются увеличение очагово-инфильтративных изменений в правом лёгком, появление жидкости в плевральной полости справа. Рентгенологически — прогрессирование специфического процесса в правом лёгком, осложнённое лимфаденитом и экссудативным плевритом».

Через некоторое время пациент был переведён в палату реанимации, где находился под наблюдением с 27.06.2019 по 05.07.2019. По данным ЭКГ от 28.06.2019: «Ритм синусовый, тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 97 в минуту. Выраженные изменения миокарда верхушечной области, боковой и нижней стенки. Нарушение реполяризации».

На рентгенограмме органов грудной клетки от 01.07.2019 в сравнении с цифровой флюорограммой от 27.06.2019 отмечены увеличение количества жидкости в плевральной полости справа, увеличение размеров полостей распада в фокусах в правом лёгком. Слева без изменений. Дальнейшее прогрессирование.

ЭКГ от 01.07.2019: «Ритм синусовый с ЧСС 75 в минуту. Сохраняются выраженные нарушения реполяризации диффузного характера».

03.07.2019 больному выполнена повторная бронхоскопия под наркозом. Заключение: «Инфильтративный туберкулёз 6-го сегментарного

бронха в сочетании с эндобронхиальным раком правого промежуточного бронха. Метастазы во внутригрудных лимфатических узлах всех групп со сдавлением всех бронхов справа до стеноза II–III степени. Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов под вопросом».

Выполнена щипцовая биопсия из правого промежуточного бронха. По данным гистологического исследования материала из правого промежуточного бронха: «Определяется ткань, представленная клетками с ядрами овальной, вытянутой и неправильной формы, образующими пучковые структуры. Для исключения новообразования из соединительной ткани (саркома Капоши) необходимо провести иммуногистохимическое исследование».

Проведённое иммуногистохимическое исследование от 16.07.2019 позволило заподозрить иммунофенотип первичной лёгочной миксоидной саркомы, код по ICD-O 8842/3. Для подтверждения диагноза рекомендовано цитогенетическое выявление перестройки генов EWSR-1, CREB-1.

Произошло повторное ухудшение самочувствия пациента 24.07.2019 в виде развития выраженной одышки, нарастания отёка лица. Больной был экстренно переведён в палату реанимации, где находился до 30.07.2019. На ЭКГ от 25.07.2019 сохраняются выраженные нарушения реполяризации с ЧСС 150–176 в минуту. Ультразвуковое исследование органов грудной полости от 31.07.2019: «В левой плевральной полости лоцируется до 500 см³ организующейся жидкости. В правой плевральной полости — 100–200 см³ организующейся жидкости».

При сравнении рентгенограмм органов грудной клетки от 01.08.2019 и 01.07.2019 определяется дальнейшая отрицательная динамика в виде нарастания участка затемнения в правом лёгком с уменьшением его объёма и сохранением воздушности только в верхних отделах, признаки смещения средостения вправо.

31.07.2019 больной был проконсультирован врачом-онкологом. Заключение: «Центральный рак правого лёгкого, метастазы в лимфатические узлы средостения с T2aN2–3M0».

В результате всестороннего обследования и лечения пациенту был выставлен заключительный диагноз: «С34.3. Центральный рак правого лёгкого, метастазы в лимфатических узлах средостения с T2aN2–3M0. A15.0. Инфильтративный туберкулёз правого лёгкого, фаза распада. Инфильтративный туберкулёз 3-го, 6-го сегментарных бронхов и их субсегментарных отделов справа, МБТ (+), 1А ГДУ, МЛУ (H, R, E, S — устойчивость)».

Представленный клинический случай обращает внимание клинициста на трудный в решении вопрос: «Как своевременно выявить и подтвердить диагноз туберкулёза и рака лёгких?» Применение в рутинной практике медицинских специалистов разного профиля актуальной нормативно-правовой базы, совместная методическая работа с противотуберкулёзными и онкологическими диспансерами, телемедицинские коммуникации позволят избежать поздней диагностики этих, порой коварных и непредсказуемых в своём развитии, видов патологии, что приведёт к значительному снижению количества пациентов в инкурабельном статусе.

Участие авторов. А.Г.Н. — анализ и адаптация материала работы; А.В.П. — руководитель работы; А.Ю.Г., Н.А.Н., К.В.М., О.Е.С. — сбор материала для работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Global tuberculosis report 2019*. Geneva: World Health Organization. 2019; 283 p.
2. Эргешов А.Э. Туберкулёз в Российской Федерации: ситуация, проблемы и перспективы. *Вестн. РАМН*. 2018; 73 (5): 330–337. [Ergeshov A.E. Tuberculosis in the Russian Federation: situation, challenges and perspectives *Vestnik RAMN*. 2018; 73 (5): 330–337. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vramn1023.
3. Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2019; 97 (11): 7–17. [Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and lung diseases*. 2019; 97 (11): 7–17. (In Russ.)] DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17.
4. Silva D.R., Valentini D.F., Borges de Almeida C.P., Dalcin P. de Tarso R. Pulmonary tuberculosis and lung cancer: simultaneous and sequential occurrence. *J. Bras. Pneumol*. 2013; 39 (4): 484–489. DOI: 10.1590/S1806-37132013000400013.
5. Roca I., Akova M., Baquero F. et al. The goal threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect*. 2015; 6: 22–29. DOI: 10.1016/j.nmni.2015.02.007.
6. Furin J., Brigden G., Lessem E. et al. Global progress and challenges in implementing new medications for treating multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis*. 2016; 22 (3): e151430. DOI: 10.3201/eid2203.151430.
7. Карашук Н.П., Киселёва М.В. Рак и туберкулёз лёгкого. *Науч. мед. вестн. Югры*. 2014; (1–2): 71–73. [Karashchuk N.P., Kiseleva M.V. Cancer and tuberculosis of the lung. *Nauchnyy meditsinskiy vestnik Yugry*. 2014; (1–2): 71–73. (In Russ.)]
8. Полянский В.К., Савицкий Г.Г., Лятошинский А.В. Рак лёгкого у больных туберкулёзом. *Туберкулёз и социально-значимые заболевания*. 2015; (3): 81–82. [Polyanskiy V.K., Savitskiy G.G., Lyatoshinskiy A.V. Lung cancer in patients with tuberculosis. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolevaniya*. 2015; (3): 81–82. (In Russ.)]
9. Белова О.С., Комаров И.Г. Дифференциальная диагностика опухолевого поражения и туберкулёза лёгких: обзор. *Соврем. онкол*. 2018; (3): 56–61. [Belova O.S., Komarov I.G. Differential diagnosis of lung cancer and tuberculosis: review. *Sovremennaya onkologiya*. 2018; (3): 56–61. (In Russ.)]
10. Cuéllar L., Carstaneda A.C., Rojas K. et al. Características clínicas y toxicidad del tratamiento de tuberculosis en pacientes con cancer. *Rev. Peru Med. Exp. Salud Pública*. 2015; 32: 272–277.
11. Плотников В.П., Перминова И.В., Черных Е.Е., Лаптев С.П. Случай сочетания рака лёгкого и фиброзно-кавернозного туберкулёза лёгких. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2019; 97 (1): 35–40. [Plotnikov V.P., Perminova I.V., Chernykh E.E., Laptev S.P. A case of concurrent lung cancer and fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*. 2019; 97 (1): 35–40. (In Russ.)] DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-1-35-40.
12. Cukic V. The association between lung carcinoma and tuberculosis. *Med. Arch*. 2017; 73 (3): 212–214. DOI: 10.5455/medarh.2017.71.212-214.

Оптимизация техники удаления доброкачественных опухолей и ушивания ран в условиях общехирургического стационара

Александр Геннадьевич Измайлов^{1*}, Сергей Васильевич Доброквашин¹,
Сергей Геннадьевич Измайлов², Андрей Евгеньевич Леонтьев²,
Егор Евгеньевич Лукоянычев², Алексей Анатольевич Бодров²,
Константин Владимирович Капустин³, Алексей Юрьевич Воронцов³,
Дмитрий Евгеньевич Волков¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Городская клиническая больница №7 Ленинского района г. Нижнего Новгорода
им. Е.Л. Березова, г. Нижний Новгород, Россия;

³Нижегородский областной клинический онкологический диспансер,
г. Нижний Новгород, Россия

Реферат

Цель. Улучшение результатов хирургического лечения пациентов с липомами мягких тканей больших размеров путём применения разработанного аппарата для сближения краёв ран, позволяющего осуществить местный превентивный гемостаз только в зоне операционной раны, создать оптимальные условия для наложения атравматичного шва и тем самым снизить объём интраоперационного кровотечения и в последующем уменьшить количество послеоперационных раневых осложнений.

Методы. Проанализированы результаты лечения 105 пациентов с различной локализацией липом мягких тканей больших размеров. Размеры липом колебались в пределах от 8,0 до 20 см в диаметре. Больные были распределены на две группы: группа клинического сравнения — 53 пациента, у которых применяли традиционный способ иссечения образования с ушиванием послеоперационной раны; исследуемая группа — 52 пациента, у которых с целью уменьшения травматизации тканей во время удаления образования и ушивания краёв раневого дефекта использовали один из вариантов разработанного нами аппарата — аппроксимационно-дистракционного устройства. Для анализа различий частоты изучаемых исходов в группах пациентов использовали точный тест Фишера, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Раневые послеоперационные осложнения возникли у 7 (6,7%) из 105 пациентов. В исследуемой группе больных раневые послеоперационные осложнения составили 1,9% (1 наблюдение), в группе клинического сравнения — 11,3% (6 наблюдений). Раневые осложнения в послеоперационном периоде имели I и IIIa степени тяжести. Осложнения I степени не требовали ревизии раны и регрессировали самостоятельно, при IIIa степени тяжести производили вскрытие, иссечение и дренирование раневой полости без общей анестезии. Получены обнадеживающие результаты клинического применения предложенного аппарата, что позволяют рекомендовать его для использования в хирургической практике.

Вывод. Умеренная локальная селективная околоопухолевая компрессия тканей, возникающая при сближении краёв устройства, способствует ускорению спонтанного тромбообразования в повреждённых мелких сосудах, создавая благоприятные условия для работы хирурга в «сухой» ране.

Ключевые слова: раневые осложнения, аппаратная техника, локальный гемостаз, устройство для сближения краёв раны.

Для цитирования: Измайлов А.Г., Доброквашин С.В., Измайлов С.Г. и др. Оптимизация техники удаления доброкачественных опухолей и ушивания ран в условиях общехирургического стационара. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 579–585. DOI: 10.17816/KMJ2020-579.

Optimization of the technique for removal of benign tumors and wound suturing in a general surgical hospital

A.G. Izmaylov¹, S.V. Dobrokvashin¹, S.G. Izmaylov², A.E. Leontev², E.E. Lukoyanychev², A.A. Bodrov², K.V. Kapustin³, A.Yu. Vorontsov³, D.E. Volkov¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²City clinical hospital №7 of the Leninskiy region of Nizhny Novgorod n.a. E.L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russia;

³Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Aim. To improve the results of surgical treatment in patients with large lipomas by using the device for closing the edges of wounds, allowing local preventive hemostasis in the surgical wound area, to create optimal conditions for atraumatic suturing and thereby reduce the amount of intraoperative bleeding and subsequently reduce the amount of postoperative wound complications.

Methods. The results of treatment of 105 patients with different localization of large lipomas were analyzed. Lipomas ranged from 8.0 to 20 cm in diameter. All patients were divided into 2 groups: the control group consisted of 53 (50.5%) patients for which used the traditional technique of tumor excision with closing surgical wounds, and the study group with 52 (49.5%) patients, for which to reduce tissue damage during tumor removal and the edges of wound suturing, one of the device variants developed by us was used, approximation-distraction device. Fisher's exact test was used for the comparison of the outcomes rate, a p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results. Surgical wound complications occurred in 7 (6.7%) of 105 patients. In the study group, surgical wound complications occurred in 1.9% (1 observation), in the control group 11.3% (6 observations). Surgical wound complications were severity grade I and grade IIIa. Complications of the first grade did not require a debridement and will regress on its own; in grade IIIa complications, an opening, excision and drainage surgical wounds were performed without general anesthesia.

Conclusion. Moderate local selective near-tumor tissue compression that occurs when the device branches come closer to each other accelerates spontaneous thrombus formation in damaged small vessels. This creates favorable conditions for the surgeon to work in a "dry" wound.

Keywords: wound complications, hardware, local hemostasis, device for closing the edges of wounds.

For citation: Izmaylov A.G., Dobrokvashin S.V., Izmaylov S.G. et al. Optimization of the technique for removal of benign tumors and wound suturing in a general surgical hospital. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 579–585. DOI: 10.17816/KMJ2020-579.

Разнообразные хирургические вмешательства по поводу опухолей покровных тканей, особенно свода черепа, нередко сопровождаются выраженным кровотечением. Значительная кровопотеря обусловлена не только разветвлённой сосудистой сетью, но и особенностью анатомического строения опухоли. Интраоперационная кровопотеря при иссечении новообразований может достигать 1000–1200 мл [1–5].

Известны различные способы, инструменты и приёмы осуществления гемостаза во время оперативных вмешательств при новообразованиях мягких тканей, которые позволяют обеспечить профилактику интраоперационных и послеоперационных кровотечений [1–3, 6–8]. Известные способы и устройства позволяют обеспечивать гемостаз, но вследствие неуправляемости процесса сдавливания тканей (отсутствия возможности контролируемого сдавливания), а также «слепого» их прошивания возникает опасность травмирования сосудов и нервных пучков [7–9]. Кроме этого, все

вышеуказанные приёмы имеют существенные недостатки, из которых следует выделить увеличение времени операции (до 2,5 ч), а также возможное омертвление тканей в случае применения гемостатических швов [4], ненадёжность гемостаза и сложность ряда способов.

В основе традиционной техники ушивания ран заложено ручное сближение их краёв с помощью разнообразных швов, которые поочерёдно затягивают до полной адаптации тканей. Однако в ряде случаев применение такого способа не только технически сложно и крайне затруднено, например при ушивании ран под местной анестезией или дефектов с выраженной ригидностью тканей и пониженной их растяжимостью к нагрузкам, а также при не вполне симметричном положении противоположных краёв, но и чревато осложнениями [4, 7–10].

Наиболее часто происходит прорезывание нити, что вызывает необходимость повторных проколов тканей с глубоким захватом больших массивов. Это приводит к дополнительному

травмированию (проколы, гематомы и пр.), а также к выключению из кровообращения значительных тканевых масс. Более того, при этом полного смыкания краёв раны не получают, и неизбежно образуются «мёртвые пространства» [11].

Исходя из вышесказанного, можно считать, что техническое обеспечение зашивания ран в настоящее время остаётся несовершенным и требует изыскания менее травматичных, ускоренных способов с включением несложных, но эффективных хирургических устройств. Дальнейшее усовершенствование техники наложения шва, создание и внедрение в клиническую практику новых видов раноадапционного инструментария остаётся неперемным условием прогресса хирургии.

С целью повышения эффективности провизорной механической остановки кровотечения при хирургическом удалении опухолей кожи и подкожной жировой клетчатки за счёт равномерного гемостатического обжатия окружающей опухоль ткани нами предложены и изготовлены аппараты, позволяющие осуществлять паратуморозный локальный гемостаз, оптимальное растяжение тканей и совершенствовать этапы ушивания раны [12–18].

Первый опыт применения разработанного нами аппарата при удалении липом больших размеров показал свои положительные технические характеристики во время оперативного вмешательства [19]. В дальнейшем мы провели детальный анализ и изучение разработанного аппарата, который не только модернизирует технику ушивания послеоперационной раны и тем самым уменьшает местные осложнения, но и оказывает существенное влияние на качество интраоперационного гемостаза. Кроме этого, в статье представлен обзор развития и совершенствования техники операций при удалении опухолей различной локализации, проанализированы послеоперационные осложнения по классификации Клавьен–Диндо и шкале тяжести интраоперационного кровотечения, позволяющей стандартизировать характер кровотечения и сравнивать результаты исследования.

В настоящей статье описан один из вариантов предложенных нами совместно с Г.А. Измайловым специальных адаптационных инструментов для проведения аппаратной коррекции раны при её ушивании. Один из сконструированных вариантов аппарата (рис. 1) состоит из зубчатой рейки, подвижной и неподвижной сплошных бранш (1) и винтового механизма (2). Концы обеих бранш содержат бо-

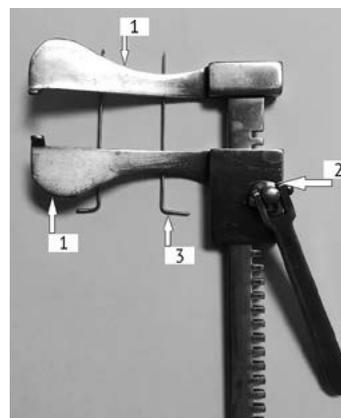


Рис. 1. Общий вид одного из вариантов аппарата для сопоставления краёв операционной раны: 1 — бранши; 2 — винтовой механизм; 3 — направляющие спицы. Пояснение в тексте

ковые выступы, способствующие надёжной фиксации устройства на ране, предупреждающие его смещение по раневой поверхности. Устройство выполнено на основе ранорасширителя и может быть изготовлено в любой мастерской. К устройству прилагается набор направляющих спиц (3). Экспериментальные и клинические исследования опытных образцов позволили провести сравнительную оценку результатов операций с выполнением превентивного гемостаза и сближения краёв раны ручным и механическими способами.

Методика превентивного местного селективного гемостаза и механического сближения краёв раны после удаления опухоли заключается в следующем. Отступая на 2–2,5 см от наружной границы опухоли, поочерёдно вкалывают направляющие спицы в кожу косо снаружки с последующим выворачиванием глубже лежащих слоёв (подкожной жировой клетчатки с захватом фасции) и проводят спицы косо внутрь в направлении под основание опухоли. Конец спицы выводят в самой глубокой точке плоскости новообразования, после чего с нарастающим выворачиванием тканей пронизывают их под основанием опухоли, конец спицы выводят с противоположной стороны опухоли симметрично месту вкалывания.

Расстояние точек вкалывания и выведения спицы от границ опухоли, не затрагивая её ткани, по обеим сторонам должно быть одинаковым. Концы спицы выступают над кожей с противоположных сторон опухоли, нанизывая её подлежащие интактные тканевые слои. Количество спиц определяют длиной раны. Рукояткой реечно-винтового привода максимально возможно раздвигают бранши и подводят под выступающие над кожей концы всех спиц. За-

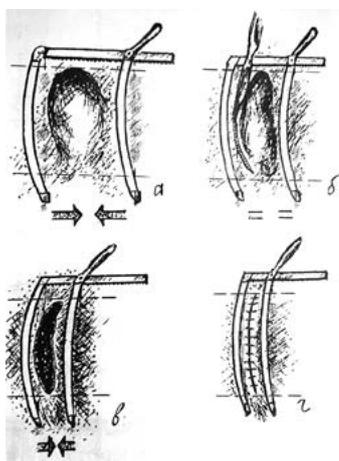


Рис. 2. Схематичное изображение последовательности этапов удаления опухоли поверхностных тканей: а — дозированное сдавление; б — радикальное иссечение; в — сближение краёв раны; г — наложение швов. Пояснение в тексте

тем плавно сближают ранши при помощи реечно-винтового привода, вызывая обжимание тканей по контуру опухоли. После удаления опухоли (рис. 2–4) дополнительно производят сближение ранши до соприкосновения наиболее глубоких слоёв краёв раны, на которые накладывают швы. После этого сопоставляют вышележащие слои с последующим их сшиванием. В завершение операции накладывают швы на кожу, удаляют спицы и устройство.

Проанализированы результаты лечения 105 пациентов с различной локализацией липом мягких тканей больших размеров. Размеры липом составляли от 8,0 до 20 см в диаметре. Мужчин было 38 (36,2%), женщин 67 (63,8%). Чаще всего липомы локализовались на спине — 56 (53,3%), плечевых суставах — 10 (9,5%), верхних конечностях — 39 (37,1%). Средний возраст больных составил $49 \pm 8,1$ года. Соотношение по возрасту в группе сравнения $48 \pm 6,2$ года, в основной — $47,5 \pm 5,75$ года ($p=0,98$), при сравнении групп по полу $p=0,98$. Пациенты по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям были репрезентативны.

Больные были распределены по двум группам: группа клинического сравнения — 53 (50,5%) пациента, у которых применяли традиционный способ иссечения образования с ушиванием послеоперационной раны; исследуемая группа — 52 (49,5%) пациента, у которых использовали один из вариантов разработанного аппарата — аппроксимационно-дистракционно-го устройства для сближения краёв ран с целью уменьшения травматизации тканей во время удаления образования и сопоставления краёв раны при ушивании тканей.



Рис. 3. Общий вид устройства для сближения краёв раны при удалении липомы мягких тканей спины



Рис. 4. Вид операционной раны без признаков наружного кровотечения. Этап ушивания операционной раны

Дренирование раневой полости всем пациентам проводили по показаниям с установлением резинового выпускника или активного дренажа по Редону. Показания были следующие: выраженная подкожная жировая клетчатка, сформировавшиеся карманы при иссечении липомы, нестабильность гемостаза.

Анализ послеоперационных местных осложнений в наблюдаемых группах больных проводили с использованием классификации Клавьян–Диндо [20]. Оценку объёма кровопотери во время операции выполняли по шкале тяжести интраоперационного кровотечения [21]. Для контроля над течением раневого процесса применяли ультразвуковое исследование области ушитой раны, которое позволяло определить характер эхогенности тканей данной зоны в динамике, локализацию патологических очагов, оценить их размеры и конфигурацию [22].

Анализ данных проведён в среде для статистических вычислений R 3.4.4. Для анализа различий частоты изучаемых исходов в группах пациентов использовали точный тест Фишера, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Клиническое применение аппроксимационно-дистракционно-го аппарата при удалении липом различных размеров показало его преимущество перед традиционными методами. Создаются оптимальные условия для радикального удаления опухоли с минимальным объёмом кровопотери (табл. 1). Обжатие опухоли

Таблица 1. Степень тяжести интраоперационного кровотечения при применении аппаратного и традиционного способов иссечения липом мягких тканей (классификация кровотечений, принятая FDA США) [21]

Группа больных	I степень, более 1–5 мл/мин (просачивание)	II степень, более 5–10 мл/мин (натекание)	III степень, более 10–50 мл/мин (сильное)	IV степень, более 50 мл/мин (струйное)
Исследуемая (52 человека)	45 (86,5%)	7 (13,4%)	—	—
Клинического сравнения (53 человека)	24 (45,3%)	28 (52,8%)	1 (1,9%)	—
Итого	69 (65,7%)	35 (33,3%)	1 (0,9%)	—

Примечание: FDA (от англ. Food and Drug Administration) — Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств; значимость различий степени тяжести при разных способах лечения $p < 0,0001$.

Таблица 2. Структура раневых послеоперационных осложнений в исследуемой группе больных и группе клинического сравнения в зависимости от степени тяжести по классификации Клавьен–Диндо [19,20]

Раневые осложнения	Исследуемая группа (n=52)		Группа клинического сравнения (n=53)		Итого
	I	IIIa	I	IIIa	
Серома	—	—	1	—	1
Гематома	—	1	—	3	4
Краевой некроз раны	—	—	—	2	2
Всего, $n_1=1$, $n_2=6$	—	1	1	5	7 (100%)

Примечание: I, IIIa — степени тяжести осложнений; n_1 и n_2 — общее количество осложнений соответственно в основной группе больных и группе сравнения. Объяснение в тексте.

осуществляют постепенно и без значительных усилий, что определяется степенью сопротивления ручки сближающего механизма и внешним видом кожи.

Как показал клинический опыт, тканевой шов, создаваемый с помощью аппаратной компрессии и быстрой изоляции послеоперационной раны от внешней среды, обладает хорошей физической и биологической адаптацией. Благодаря этому создаются благоприятные условия для заживления раны первичным натяжением с минимальной воспалительной реакцией и крайне незначительным развитием рубцовой ткани. При этом значительно снижается риск несостоятельности швов. Полученные нами результаты клинического применения предложенного аппарата для механической провизорной остановки кровотечения и сближения краёв раны позволяют рекомендовать шире применять его в хирургической практике для удаления доброкачественных опухолей мягких тканей.

В процессе работы с устройством установлены следующие его положительные конструктивные особенности:

– наличие изгибов браншей модифицированного устройства предотвращает появление участков избыточного давления бранш на при-

лежащие ткани и обеспечивает равномерность тракции тканей;

– отсутствие натяжения тканей в области наложения шва предупреждает прорезывание нитей и несостоятельность шва;

– проведение спиц Киршнера над браншами устройства обеспечивает их подвижность и тем самым точное мануальное сопоставление краёв тканей.

Количество послеоперационных раневых осложнений у пациентов группы клинического сравнения: 3(5,7%) случая — гематомы, 1(1,9%) — серома. В исследуемой группе у 1 (1,9%) больного развилась гематома. Краевой некроз раны в группе клинического сравнения зарегистрирован у 2 (3,8%) больных, в исследуемой группе данного осложнения не было.

Ранние послеоперационные осложнения со стороны ран возникли у 7 (6,7%) из 105 пациентов (табл.2). В исследуемой группе раневые послеоперационные осложнения составили 1,9% (1 наблюдение), в группе клинического сравнения — 11,3% (6 наблюдений; $p=0,1125$). Раневые послеоперационные осложнения имели I и IIIa степени тяжести (severity grade). Осложнение I степени — серома менее 25 мм, которая не требовала ревизии раны и регрессировала самостоятельно на фоне базисной медикамен-

тозной терапии. При осложнениях IIIa степени тяжести произведены вскрытие и дренирование гематом, иссечение изменённых тканей без общей анестезии.

Иногда отмечаемое слабое кровотечение из мест проколов спицами после снятия аппарата было кратковременным и останавливалось чаще спонтанно или лёгким недолгим прижатием марлевым шариком. При необходимости для остановки кровотечения из мелких сосудов во время операции мы использовали электрокоагуляцию. В связи с возможностью кровотечения в ближайшем послеоперационном периоде лигирование крупных сосудов осуществляли с помощью рассасывающейся монофиламентной нити.

ВЫВОДЫ

1. Дозированная и контролируемая аппаратная компрессия тканей приводит лишь к местному превентивному гемостазу только в зоне операционной раны без выключения кровотока в окружающих тканях, создавая тем самым благоприятные условия работы хирурга в «сухой» ране.

2. Предложенное устройство для аппаратной коррекции раны значительно облегчает проведение основных этапов наложения шва: прокалывание тканей, проведение, подтягивание и захлёстывание нити, завязывание узла.

3. Полученные нами обнадеживающие результаты клинического применения предложенного устройства для механической провизорной остановки кровотечения и сближения краёв раны позволяют рекомендовать его для использования в хирургической практике.

4. Совершенствование оперативно-инструментальной технологии удаления липом мягких тканей больших размеров, включающей разработанные адаптационные инструменты для контролируемой интраоперационной механической остановки кровотечения и сближения краёв раневого дефекта, позволило уменьшить послеоперационные осложнения со стороны ран и объём кровопотери по сравнению с традиционной техникой операции.

Участие авторов. С.В.Д. — руководитель работы; А.Г.И., С.Г.И., А.Е.Л. и Е.Е.Л. проводили исследования; А.А.Б., К.В.К., А.Ю.В. и Д.Е.В. отвечали за сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асланов Э.Г. Кожная пластика в онкологии. *Вопр. онкол.* 1959; (5): 34–36. [Aslanov E.G. Skin plastic in oncology. *Voprsi. onkologiya.* 1959; (5): 34–36. (In Russ.)]
2. Миндлин Г.Я. Гемостатический зажим. В кн.: *Республиканский сборник изобретений и рац. предложений медицинских вузов и НИИ МЗ РСФСР.* М. 1979; 43–44. [Mindlin G.Y. Hemostatic clamp, in *Respublikanskiy sbornik izobreteniy i rats. predlozheniy meditsinskikh vuzov i NII MZ RSFSR.* (Republican collection of inventions and rational proposals of medical universities and research institutes of the Ministry of Health of the RSFSR.) Moscow. 1979; 43–44. (In Russ.)]
3. Feins N.R., Rubin R., Borger J.A. Abulatory serial excision of giant nevi. *J. Pediatr. Surg.* 1982; 17 (6): 851–854. DOI: 10.1016/S0022-3468(82)80456-9.
4. Измайлов Г.А., Оренбуров П.Я., Дятлов Е.Е. и др. Устройство для провизорной остановки кровотечения при хирургическом удалении опухоли кожи и подкожной клетчатки. *Вопр. онкол.* 1991; 37 (6): 749–750. [Izmailov G.A., Orenburov P.Y., Dyatlov E.E. et al. Device for temporarily stopping bleeding during surgical removal of a tumor of the skin and subcutaneous tissue. *Voprosy onkologii.* 1991; 37 (6): 749–750. (In Russ.)]
5. Измайлов А.Г., Доброквашин С.В., Волков Д.Е. и др. Концепция профилактики и лечения послеоперационных раневых осложнений у хирургических больных. *Практич. мед.* 2017; (6): 50–54. [Izmailov A.G., Dobrokvashin S.V., Volkov D.E. et al. Concept of prevention and treatment of postoperative wound complications in surgical patients. *Prakticheskaya meditsina.* 2017; (6): 50–54. (In Russ.)]
6. Киселёв Л.В. *Способ лечения гемангиом.* Патент №SU 1076100 А от 28.02.1984. Бюлл. №8. [Kiselev L.V. Method for treating of hemangiomas. USSR Inventor's Certificate SU1076100A. Bulletin №8, issued at 22.03.1982. (In Russ.)]
7. Измайлов С.Г., Измайлов Г.А. *Новые технологии в хирургии ран.* Монография. Н. Новгород: Изд-во НГМА. 2004; 340 с. [Izmailov S.G., Izmailov G.A. *Novye tekhnologii v khirurgii ran.* (New technologies in wound surgery.) N. Novgorod: Izd-vo NGMA. 2004; 340 p. (In Russ.)]
8. Измайлов С.Г., Измайлов Г.А., Подушкина И.В. и др. *Лечение ран.* Монография. Казань: Изд-во КГТУ. 2003; 290 с. [Izmailov S.G., Izmailov G.A., Podushkina I.V. et al. *Lechenie ran.* (Treatment of wounds.) Kazan: Izd-vo KGTU. 2003; 290 p. (In Russ.)]
9. Измайлов С.Г., Измайлов Г.А. *Профилактика раневых осложнений в абдоминальной хирургии.* Монография. Казань: Изд-во КГТУ. 1996; 192 с. [Izmailov S.G., Izmailov G.A. *Profilaktika ranevykh oslozhneniy v abdominal'noy khirurgii.* (Prevention of wound complications in abdominal surgery.) Kazan: Izd-vo KGTU. 1996; 192 p. (In Russ.)]
10. Усольцев Д.М., Давидян А.А., Бабич Р.А. Опыт удаления гигантских липом в условиях центра амбулаторной хирургии. *Стационарозамещающие технол.: Амбулаторн. хир.* 2016; (1–2): 94–96. [Usoltsev D.M., Davidyanyan A.A., Babich R.A. The experience of removal of giant lipomas in an ambulatory surgery centre. *Statsionarozameshchayushchiye tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya.* 2016; (1–2): 94–96. (In Russ.)]
11. Михайличенко В.Ю., Татарчук П.А., Шестопалов Д.В. и др. Применение устройств для закрытия ран в хирургии. *Вестн. неотложн. и восстановит. хир.*

2019; 4 (1): 92–103. [Mikhailichenko V.Yu. Tatarchuk P.A., Shestopalov D.V. et al. Application of devices for the closing of wounds in surgery. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy khirurgii*. 2019; 4 (1): 92–103. (In Russ.)]

12. Измайлов Г.А., Зеленов Е.С. Устройство для сведения краёв раны. Авторское свидетельство. 1106489 СССР, МКИ А 61 В 17/02. (СССР). Заявлено 12.06.1983; опубл. 07.08.1984. *Открытия. Изобретения*. 1984; 29: 10. [Izmailov G.A., Zelenov E.S. A Device for Closing the Edges of Wounds. USSR Inventor's Certificate №1106489, issued at 12.06.1983. *Inventions*. 1984; 29: 10. (In Russ.)]

13. Измайлов Г.А., Зеленов Е.С. Устройство для сведения краёв раны. Авторское свидетельство. 1217370 СССР, МКИ А 61 В 17/10. (СССР). Заявлено 01.09.1984; опубл. 14.03.1985. *Открытия. Изобретения*. 1985; 10: 22. [Izmailov G.A., Zelenov E.S. A device for closing the edges of wounds. USSR Inventor's Certificate №1217370, issued at 01.09.1984. *Otkrytiya*. 1985; 10: 22. (In Russ.)]

14. Измайлов Г.А., Зеленов Е.С. Устройство для сведения краёв раны. Авторское свидетельство. 1243708 СССР, МКИ А 61 В 17/12. (СССР). Заявлено 04.02.1985; опубл. 15.07.1986. *Открытия. Изобретения*. 1986; 26: 16. [Izmailov G.A., Zelenov E.S. A device for closing the edges of wounds. USSR Inventor's Certificate №1243708, issued at 04.02.1985. *Otkrytiya*. 1986; 26: 16. (In Russ.)]

15. Измайлов Г.А., Оренбуров П.Я., Дятлов Е.Е. и др. Устройство для сведения краёв раны. Авторское свидетельство. 1387999 СССР, МКИ А 61 В 17/04. (СССР). Заявлено 05.05.1986; опубл. 15.04.1988. *Открытия. Изобретения*. 1988; 14: 27. [Izmailov G.A., Orenburov P.Ya., Dyatlov E.E. et al. A device for closing the edges of wounds. USSR Inventor's Certificate №1387999, issued at 05.05.1986. *Otkrytiya*. 1988; 14: 27. (In Russ.)]

16. Измайлов Г.А., Оренбуров П.Я., Дятлов Е.Е. и др. Устройство для сведения краёв раны при хирургическом удалении опухоли. Авторское свидетельство. 1404064 СССР, МКИ А 61 В 17/02. (СССР). Заявлено 28.01.1987; опубл. 23.06.1988. *Открытия. Изобретения*. 1988; 23: 24. [Izmailov G.A., Orenburov P.Ya., Dyatlov E.E. et al. A device for closing the edges of the wound used in surgery of tumors. USSR Inventor's Certificate

№1404064, issued at 28.01.1987. *Otkrytiya*. 1988; 23: 24. (In Russ.)]

17. Измайлов Г.А., Дятлов Е.Е., Оренбуров П.Я. и др. Устройство для сведения краёв раны. Авторское свидетельство. 1438737 СССР, МКИ А 61 В 17/10 (СССР). Заявлено 20.04.1987; опубл. 23.11.1988. *Открытия. Изобретения*. 1988; 43: 22. [Izmailov G.A., Dyatlov E.E., Orenburov P.Ya. et al. A device for closing the edges of wounds. USSR Inventor's Certificate №1438737, issued at 20.04.1987. *Otkrytiya*. 1988; 43: 22. (In Russ.)]

18. Измайлов С.Г., Измайлов Г.А., Резник В.С. и др. Аппроксимационно-дистракционный аппарат. Патент №67428 от 27.09.2007. Бюлл. №19. [Izmailov S.G., Izmailov G.A., Reznik V.S. et al. *Approximation-distraction apparatus*. Patent for invention №67428. Bulletin №19, issued at 27.09.2007. (In Russ.)]

19. Измайлов А.Г., Доброквашин С.В., Волков Д.Е. и др. Аппаратная коррекция при хирургическом лечении пациентов с липомами мягких тканей больших размеров. *Казанский мед. ж.* 2016; (6): 1003–1006. [Izmaylov A.G., Dobrokvashin S.V., Volkov D.E. et al. Instrumental correction during surgical treatment of patients with large soft tissue lipomas. *Kazan Medical Journal*. 2016; (6): 1003–1006. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2016-1003.

20. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* 2004; 240 (2): 205–213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

21. Lewis K.M., Li Q., Jones D.S. et al. Development and validation of an intraoperative bleeding severity scale for use in clinical studies of hemostatic agents. *Surgery*. 2017; 161 (3): 771–781. DOI: 10.1016/j.surg.2016.09.022.

22. Измайлов С.Г., Бодров А.А., Лазарев В.М. и др. Способ прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений послеоперационных ран. Патент на изобретение РФ №2160560 от 20.12.2000. Бюлл. №35. [Izmailov S.G., Bodrov A.A., Lazarev V.M. et al. A method for predicting purulent-inflammatory complications of post-operative wounds. Patent for invention №2160560. Bulletin No. 35, issued at 20.12.2000. (In Russ.)]

Лечение сиалолитиаза с использованием метода сиалолитотрипсии

Саид Зохраб оглы Алиев*

Азербайджанский государственный институт усовершенствования
врачей им. А. Алиева, Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Изучение эффективности лечения сиалолитиаза с использованием метода сиалолитотрипсии.

Методы. С 2015 по 2018 гг. в Клинике им. Насреддина Туси дистанционная литотрипсия слюнных камней проведена 39 больным, из них у 33 пациентов камень был расположен в поднижнечелюстной слюнной железе и её протоке, у 6 — в околоушной слюнной железе и её протоке. Средний возраст больных составил $50 \pm 3,38$ года (от 22 до 77 лет).

Результаты. В результате применения сиалолитотрипсии фрагментация камней была достигнута у 36 (92,7%) из 39 обследованных больных ($p=0,031$). У 3 больных камень был полностью фрагментирован, однако из-за узкого просвета главного протока не отошёл. У 3 больных с размером конкрементов, исходно составлявшим более 2 см, фрагментации не было получено. По результатам нашего исследования можно говорить о том, что в 85% случаев необходимый эффект был достигнут, и только в 15% случаев мероприятия не привели к желаемой цели.

Вывод. Учитывая сложность хирургического лечения пациентов со слюннокаменной болезнью и возможность послеоперационных осложнений, особенно при локализации камня в околоушной слюнной железе, мы пришли к выводу, что экстракорпоральная литотрипсия с использованием ударных волн служит перспективным альтернативным методом лечения пациентов со слюннокаменной болезнью.

Ключевые слова: сиалолитиаз, сиалолитотрипсия, слюнные железы.

Для цитирования: Алиев С.З. Лечение сиалолитиаза с использованием метода сиалолитотрипсии. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 586–589. DOI: 10.17816/KMJ2020-586.

The treatment of sialolithiasis by sialolithotripsy

S.Z. Aliyev

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after academic Aziz Aliyev, Baku, Azerbaijan

Abstract

Aim. To study the effectiveness of treatment of sialolithiasis by sialolithotripsy.

Methods. Between 2015 and 2018, extracorporeal shockwave lithotripsy of salivary stones of 39 patients was performed in the Nasreddin Tusi Memorial Clinic. The stone was located in the submandibular gland and its duct for 33 patients and the parotid salivary glands and its duct for 6 patients. The average age of patients was 50 ± 3.38 (between 22 and 77).

Results. Stone fragmentation as a result of sialolithotripsy was achieved in 36 (92.7%) of 39 examined patients ($p=0.031$). In 3 patients the stone was completely fragmented, but due to the narrow lumen of the main duct, it did not move away. In 3 patients with calculus size more than 2 cm, the stone was not fragmented. According to our results, the necessary effect was achieved in 85% of cases and was unachieved in only 15% of cases.

Conclusion. Given the complexity of the surgical treatment in patients with salivary stone and potential postoperative complications, especially with the stone localization within the parotid gland, we concluded that extracorporeal shockwave lithotripsy is a promising alternative treatment for patients with salivary stone.

Keywords: sialolithiasis, sialolithotripsy, salivary glands.

For citation: Aliyev S.Z. The treatment of sialolithiasis by sialolithotripsy. *Kazan Medical Journal.* 2020; 101 (4): 586–589. DOI: 10.17816/KMJ2020-586.

Актуальность. Слюннокаменная болезнь (сиалолитиаз) — наиболее распространённое заболевание среди всей патологии слюнных желёз. На её долю, по данным различных авторов, приходится от 20,5 до 78% случаев [1]. Благодаря появлению новых методов диагностики данную патологию стали выявлять чаще и на более ранних стадиях [2].

Вопрос этиологии и патогенеза слюннокаменной болезни (СКБ) ещё не нашёл окончательного разрешения. Все теории возникновения СКБ носят полиэтиологический характер, включая застой и сгущение слюны, внедрение микроорганизмов в проток слюнной железы, нарушение минерального обмена в организме. Эти теории находят своё подтверждение в результате многочисленных исследований различных авторов. К примеру, имеется немало работ по поводу изучения роли бактериального компонента в возникновении сиалолитиаза, его развития и клинического течения [3,4]. Клиницисты установили, что СКБ чаще поражены поднижнечелюстные слюнные железы (90–95%), реже — околоушные (5–8%). Однако также зарегистрированы клинические случаи возникновения камней в малых слюнных железах [5].

Хирургическое лечение сиалолитиаза может приводить к нежелательным послеоперационным осложнениям [6,7]. При проведении паротидэктомии существует риск возникновения послеоперационного пареза лица из-за особенностей анатомического взаимоотношения лицевого нерва и околоушной слюнной железы. Также были случаи обструкции дыхательных путей при интраоральном хирургическом извлечении слюнных камней [8].

Литотрипсию камней слюнных желёз с помощью ударных волн начали внедрять в практику в клиниках Европы и Азии с 1989 г. [9].

Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo*, клинические обследования с помощью нейрографии лицевого нерва и электромиографии мимических и жевательных мышц показали, что метод дистанционной литотрипсии безопасен для тканей организма, анестезия во время литотрипсии камней слюнных желёз не нужна [10].

Цель исследования — изучение эффективности лечения сиалолитиаза с использованием метода сиалолитотрипсии.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на кафедре стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева и в Клинике



Рис. 1. Пациент во время сеанса сиалолитотрипсии

им. Насреддина Туси. Научная работа одобрена этическим комитетом Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева на заседании 20.09.2015.

Литотрипсия была выполнена с использованием аппарата STORZ MEDICAL Duolith SD1. Литотрипсию проводили методом дистанционной ударно-волновой литотрипсии, 3–6 сеансов каждому больному в зависимости от степени фрагментации камня. Сеансы сиалолитотрипсии проводили с частотой 1–2 сеанса в неделю (рис. 1).

Каждый сеанс имел следующую характеристику: 4,6 бар, 9,0 Гц, 2000–3000 ударов в минуту. Перед каждым сеансом с помощью ультразвукового исследования выполняли точное определение локализации камня. Метод дистанционной ударно-волновой литотрипсии основан на импульсном воздействии на конкремент сфокусированной ударной волны с целью его разрушения.

С 2015 по 2018 гг. в Клинике им. Насреддина Туси дистанционная литотрипсия слюнных камней проведена 39 больным, из них у 33 пациентов камень был расположен в поднижнечелюстной слюнной железе и её протоке, у 6 — в околоушной слюнной железе и её протоке. Возраст больных составил $50 \pm 3,38$ года (от 22 до 77 лет). В числе пациентов были 21 мужчина и 18 женщин. У 13 пациентов в анамнезе отмечено наличие сахарного диабета 2-го типа. Была проведена консультация эндокринолога, противопоказаний к проведению сиалолитотрипсии выявлено не было. Размеры камней находились в пределах 0,2–2,0 см: размером 0,5 см — 7 камней, от 0,5 до 1,0 см — 18 конкрементов, от 1 до 1,5 см — 9, от 1,5 до 2 см — 8 камней.

Больным с целью увеличения саливации назначали 1% раствор пилокарпина (пилокарпина гидрохлорида) до еды по 6 капель *per os* 3 раза в сутки или же микстуру Коваленко [11]

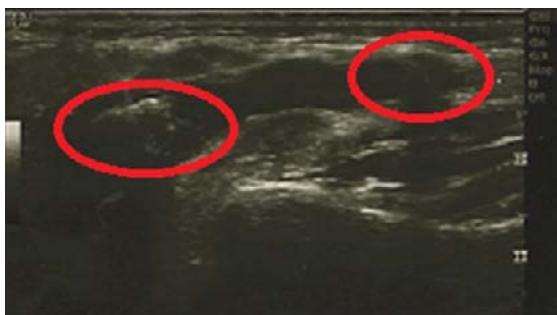


Рис. 2. Ультразвуковое исследование пациента с конкрементом в протоке околоушной слюнной железы до сеанса сиалолитотрипсии



Рис. 3. Ультразвуковое исследование пациента с конкрементом в протоке околоушной слюнной железы после 2 сеансов сиалолитотрипсии

(калия йодид 5,4 г, натрия салицилат 6 г, кальция глюконат 4,5 г, ментоловая вода 180 мл) по 1 столовой ложке 3 раза в день до еды. С целью расширения протока и его выходного отверстия назначали дротаверин по 40 мг 2 раза в сутки [11].

После завершения сеанса обращали внимание на состояние кожи над железой, наличие следов крови в выделениях из её протока.

Основные статистические характеристики описания результатов исследования включают количество наблюдений (n), среднюю арифметическую величину (M), стандартную ошибку средней величины (m), уровень статистической значимости (p).

Результаты и их обсуждение. В результате применения сиалолитотрипсии фрагментация камней была достигнута у 36 из 39 пациентов (92,3%, $p=0,0323$). У 16 больных во время сиалолитотрипсии или сразу после 1-го сеанса произошла фрагментация конкремента, после 2-го сеанса — у 8 человек, после 3-го сеанса — у 6 пациентов, после 4-го — у 3, после 5-го — у 3 больных (рис. 2 и 3).

У 3 больных камень был полностью фрагментирован, однако из-за узкого просвета главного протока не отошёл. У 3 больных с размером конкрементов более 2 см (с локализацией камня в поднижнечелюстной слюнной железе) фрагментации не получено. У 7 больных зарегистрированы покраснение и незначительное выделение крови из протока. Им было назначено полоскание полости рта антисептическими растворами (нитрофуралом), после чего эти симптомы проходили.

По результатам наших исследований можно говорить о том, что в 85% случаев (33 пациента из 39) были достигнуты как фрагментация конкрементов, так и отхождение фрагментов камня через выводное отверстие протока без дополнительных хирургических вмешательств ($p=0,031$).

В медицинской литературе есть сведения о том, что [12] в большинстве случаев с целью удаления осколков раздробленного камня проводили операцию по созданию нового протока по методу Афанасьева–Стародубцева. Назначенное нами терапевтическое лечение и дробление камней до более мелких осколков позволили добиться полного отхождения осколков у 33 больных без проведения дополнительных хирургических манипуляций. У 3 из 39 больных при конкрементах больших размеров (>2 см) фрагментации добиться не удалось.

ВЫВОД

На основе полученных нами результатов можно сказать, что экстракорпоральная литотрипсия с использованием ударных волн служит перспективным альтернативным методом лечения пациентов со слюннокаменной болезнью при конкрементах размером меньше 2 см.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Благодарности. Клинике им. Н. Туси за предоставленное оборудование и условия для проведения сеансов сиалолитотрипсии.

ЛИТЕРАТУРА

- Афанасьев В.В., Ткаленко А.Ф., Абдусаламов М.Р. Состав ротовой жидкости смешанной слюны в зависимости от результатов лечения пациентов со слюннокаменной болезнью с помощью метода сиалолитотрипсии. *Стоматология*. 2003; (5): 36–38. [Afanas'ev V.V., Tkalenko A.F., Abdusalamov M.R. Analysis of salivary pool composition in patients with different results of sialolithiasis treatment by sialo-lithotripsy. *Stomatologiya*. 2003; (5): 36–38. (In Russ.)]
- Aiyekomogbon J.O., Babatunde L.B., Salam A.J. Submandibular sialolithiasis: The roles of radiology in its

diagnosis and treatment. *Ann. Afr. Med.* 2018; 17 (4): 221–224. DOI: 10.4103/aam.aam_64_17.

3. Kao W.T.K., Chole R.A., Ogdan M.A. Evidence of a microbial etiology for sialoliths. *Laryngoscope.* 2020; 130 (1): 69–74. DOI: 10.1002/lary.27860.

4. Perez-Tanoira R., Aarnisalo A., Haapaniemi A. et al. Bacterial biofilm in salivary stones. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2019; 276: 1815. DOI: 10.1007/s00405-019-05445-1.

5. Abe A., Kurita K., Hayashi H., Minagawa M. A case of minor salivary gland sialolithiasis of the upper lip. *Oral Maxillofac. Surg.* 2019; 23 (1): 91–94. DOI: 10.1007/s10006-019-00745-6.

6. Сёмкин В.А., Согачева В.В. Профилактика повреждения язычного нерва при удалении конкрементов из протока поднижнечелюстной слюнной железы. *Стоматология.* 2016; (5): 36–38. [Syomkin V.A., Sogacheva V.V. Prevention of lingual nerve damage by removing stones from submandibular salivary gland duct. *Stomatologiya.* 2016; (5): 36–38. (In Russ.)] DOI: 10.17116/stomat201695536-38.

7. Афанасьев В.В., Дубов Д.В. Лечение выраженных протоковых деформаций околоушной слюнной железы. *Стоматология.* 2013; (5): 38–39. [Afanasiev V.V., Dubov D.V. Treatment of significant parotid duct deformities. *Stomatologiya.* 2013; (5): 38–39. (In Russ.)]

8. Sugiyama S., Iwai T., Ohashi N. et al. Airway obstruction caused by pharyngolaryngeal swelling after intraoral removal of a submandibular gland stone. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2018; 14: 2323–2325. DOI: 10.2147/TCRM.S180797.

9. Iro H., Fodra C., Waitz G. et al. Shock wave lithotripsy of salivary duct stones. *Lancet.* 1992; 339: 1333–1336. DOI: 10.1016/0140-6736(92)91968-E.

10. Zenk J., Koch M., Iro H. Extracorporeal and intracorporeal lithotripsy of salivary gland stones: basic investigations. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2009; 42 (6): 1115–1137. DOI: 10.1016/j.otc.2009.08.005.

11. *Хирургическая стоматология. Воспалительные и дистрофические заболевания слюнных желез.* Учебное пособие. Под ред. А.М. Панина. М.: Литтерра. 2011; 208 с. [*Khirurgicheskaya stomatologiya. Vospalitel'nye i distroficheskie zabolevaniya slyunnykh zhelez.* Uchebnoe posobie. (Surgical dentistry. Inflammatory and dystrophic diseases of the salivary glands.) Ed. A.M. Panin. M.: Litterra. 2011; 208 p. (In Russ.)]

12. Абдулсаламов М.Р., Афанасьев В.В., Гаматаев И.И. Ударно-волновая литотрипсия при лечении больных слюннокаменной болезнью. *Стоматология.* 2014; (2): 31–32. [Abdulsalamov M.R., Afanasiev V.V., Gamatiev I.I. Shockwave lithotripsy in sialolithiasis patients. *Stomatologiya.* 2014; (2): 31–32. (In Russ.)]

Уровень липополисахарид-связывающего белка при острых кишечных инфекциях и влияние интерлейкинов-1 β и -10 на его синтез

Наталья Владимировна Епифанцева*, Альвина Николаевна Емельянова,
Эльвира Николаевна Калинина, Татьяна Михайловна Караваева

Читинская государственная медицинская академия,
г. Чита, Россия

Реферат

Цель. Определить уровень липополисахарид-связывающего белка при острой кишечной инфекции в зависимости от этиологии и тяжести течения заболевания, установить влияние уровня интерлейкинов-1 β и -10 на экспрессию липополисахарид-связывающего белка.

Методы. Проведено исследование сыворотки крови 62 пациентов с определением концентрации липополисахарид-связывающего белка, интерлейкинов-1 β и -10 методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов ELISA (США) и Вектор-Бест (г. Новосибирск). В первую группу вошли 33 пациента с бактериальной кишечной инфекцией, вторую группу составили 29 пациентов с вирусными диареями, группа контроля — 20 условно здоровых человек. Статистическая обработка осуществлена при помощи электронных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0, с определением статистической значимости различий при достигнутом уровне $p \leq 0,05$ с использованием критерия Манна–Уитни (U-тест). При расчёте корреляционных связей использовали коэффициент Спирмена. Оценка распределения признаков проведена с помощью критерия Шапиро–Уилка W.

Результаты. В процессе работы нами установлено наличие липополисахарид-связывающего белка во всех исследуемых группах, при этом в группе бактериальных кишечных инфекций отмечено значительное повышение содержания липополисахарид-связывающего белка в сравнении с другими группами. При рассмотрении уровня этого белка в зависимости от степени тяжести наибольшие показатели зарегистрированы при лёгком течении острых кишечных инфекций бактериальной природы, при вирусных диареях колебания липополисахарид-связывающего белка не превышали норму. При бактериальных кишечных инфекциях установлена прямая взаимосвязь липополисахарид-связывающего белка с интерлейкинами-1 β , -10.

Вывод. Определение концентрации липополисахарид-связывающего белка можно использовать для первичной дифференциальной диагностики кишечных инфекций, вызванных бактериальными агентами, что позволит значительно сузить диагностический поиск и определить тактику этиотропной терапии; также, учитывая взаимосвязь уровня липополисахарид-связывающего белка со степенью тяжести, данный показатель можно использовать в качестве прогностического признака течения заболевания.

Ключевые слова: кишечные инфекции, липополисахарид-связывающий белок, цитокины.

Для цитирования: Епифанцева Н.В., Емельянова А.Н., Калинина Э.Н., Караваева Т.М. Уровень липополисахарид-связывающего белка при острых кишечных инфекциях и влияние интерлейкинов-1 β и -10 на его синтез. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 590–594. DOI: 10.17816/KMJ2020-590.

The level of lipopolysaccharide-binding protein in acute intestinal infections, the effect of IL-1 β and IL-10 on its production.

N.V. Epifantseva, A.N. Emelyanova, E.N. Kalinina, T.M. Karavaeva
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract

Aim. To determine the level of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in acute intestinal infection, depending on the etiology and severity of the disease, and the effect of interleukin (IL)-1 β and IL-10 levels on the expression of LBP.

Methods. Serum samples of 62 patients were assayed by solid phase enzyme-linked immunosorbent assay using a set of reagents ELISA (USA) and Vector-best (Novosibirsk) for levels of LBP, IL-1 β , IL-10. The first group included 33 patients with bacterial intestinal infection, the second group consisted of 29 patients with viral diarrhea, and the control group comprised 20 conditionally healthy patients. Analyses were performed using Microsoft Excel 2010 and Statistica version 6.0 software. Statistical differences were determined by using the Mann–Whitney U Test, the p-value ≤ 0.05 were regarded as statistically significant. Spearman's correlation coefficient was used to examine relationships. Shapiro–Wilk W test was used to check for normal distribution of the features.

Results. We detected the presence of LBP in all the studied groups, with the content of LBP was significantly increased in the group of bacterial intestinal infections compared with other groups. With regard to disease severity, LBP level was the highest for mild acute intestinal infections caused by bacteria, and for viral diarrhea, fluctuations in LBP did not exceed the norm. In intestinal infections caused by bacteria, the levels of LBP were directly related to the levels of IL-1 β and IL-10.

Conclusion. Detection of LBP concentration can be used for the initial differential diagnosis of intestinal infections caused by bacteria, which would significantly narrow the diagnostic search and determine the tactics of etiotropic therapy; also, considering the relationship between the concentration of LBP and disease severity, this indicator can be used as a predictive sign of the course of the disease.

Keywords: intestinal infectious diseases, lipopolysaccharide-binding protein (LBP), cytokines.

For citation: Epifantseva N.V., Emelyanova A.N., Kalinina E.N., Karavaeva T.M. The level of lipopolysaccharide-binding protein in acute intestinal infections, the effect of IL-1 β and IL-10 on its production. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 590–594. DOI: 10.17816/KMJ2020-590.

Актуальность. Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают второе место среди инфекционной патологии всех групп населения, а изучение механизмов иммунопатогенеза представляет интерес для инфекционистов. Этиологический фактор ОКИ в основном представлен вирусами и спектром грамотрицательных бактерий, где повреждающим фактором становится эндотоксин — липополисахарид, участвующий в развитии как местных, так и общих воспалительных реакций [1,2].

В случае массивной липополисахарид-обусловленной эндотоксемии системный ответ организма может становиться неконтролируемым, что сопровождается маргинальным лейкостазом, гранулоцитопенией, истощением миелопоэза, высвобождением лизосомальных ферментов нейтрофилами, повышением сосудистой проницаемости («капиллярной протечкой») и перераспределением жидкости из сосудистого русла в прилегающие ткани [3]. В процессе развития воспалительных реакций в ответ на поступление в организм эндотоксина стимулируется синтез липополисахарид-связывающего белка (ЛПБ). ЛПБ синтезируется в печени, эпителии кишечника и лёгких под влиянием провоспалительных цитокинов с последующим формированием малотоксичного комплекса липополисахарид + ЛПБ [4]. Уровень ЛПБ регулируется медиаторами воспаления.

Цель. Изучить уровень ЛПБ у пациентов с ОКИ, зависимость его концентрации от тяжести течения заболевания, влияние интерлейкинов (ИЛ-1 β и ИЛ-10) на синтез ЛПБ.

Материал и методы исследования. Нами был проведён ретроспективный анализ историй болезни и исследование сыворотки крови 62 пациентов с ОКИ, находившихся на лечении в краевом стационаре. Первую группу составили 33 пациента с ОКИ бактериальной этиологии, средний возраст $27,2 \pm 8,7$ года. Во вторую группу (группу сравнения) вошли 29 человек с вирусными диареями, средний возраст $23,2 \pm 8,4$ года.

Основными критериями включения пациентов в исследования были следующие условия:

- возраст от 15 до 55 лет;
- наличие лабораторно подтверждённой кишечной инфекции в остром периоде;
- отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации и/или в период обострения, а также отсутствие другой острой патологии.

У всех пациентов этиологический фактор ОКИ был подтверждён методом бактериологических, серологических исследований и полимеразной цепной реакции.

Контрольную группу, сформированную методом случайной выборки, составили 20 соматически здоровых человек соответствующего возраста (средний возраст $23,3 \pm 1,4$ года).

Определение концентрации ЛПБ и цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-10 в сыворотке крови, взятой с письменного разрешения пациентов, проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов ELISA (США) и Вектор-Бест (Россия, г. Новосибирск).

Таблица 1. Уровень липополисахарид-связывающего белка (ЛПБ) и интерлейкинов (ИЛ-1 β и ИЛ-10) при острых кишечных инфекциях (ОКИ)

Показатель	Первая группа, бактериальные ОКИ (n=33)	Вторая группа, вирусные диареи (n=29)	Третья группа, контрольная (n=20)
ЛПБ, мг/мл	5533 [4856,5–6374,5], p* \leq 0,05, p** \leq 0,05	5372 [4342–6139], p* \geq 0,05, p** \leq 0,05	4177 [3880–4868]
ИЛ-1 β , пг/мл	0,534 [0–1,866], p* \geq 0,05, p** \geq 0,05	0 [0–1,6], p* \geq 0,05, p** \geq 0,05	1,046 [0,409–1,613]
ИЛ-10, пг/мл	5,518 [0,345–7,931], p* \leq 0,01, p** \geq 0,05	5,518 [0–11,25], p* \leq 0,01, p** \geq 0,05	0 [0–0]

Примечание: p* — уровень достоверности различий при сравнении с группой контроля; p** — уровень достоверности различий при сравнении вирусных диарей с ОКИ бактериальной природы (непараметрический метод Манна–Уитни — U-критерий; медиана, интерквартильный интервал между 25-м и 75-м перцентилями).

Статистическая обработка полученных данных осуществлена при помощи электронных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0. Для сравнения полученных данных использовали методы непараметрического анализа с применением U-критерия Манна–Уитни. В том случае, если рассчитанное значение U-критерия было равно критическому или меньше, признавали статистическую значимость различий. Оценку распределения признаков проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка W.

Проведение представленного исследования одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, протокол №57 от 10.11.2013.

Результаты и их обсуждение. В процессе работы во всех исследуемых группах в сыворотке крови установлено наличие ЛПБ. Наибольший уровень белка зарегистрирован в группе пациентов с ОКИ бактериальной этиологии, он составлял 5533 [4856,5–6374,5] мг/мл, что значительно превышало показатели группы контроля, где концентрация ЛПБ была в пределах 4177 [3880–4868] мг/мл ($p \leq 0,05$).

Высокий уровень ЛПБ связан с тем, что бактерии, вызывающие кишечные инфекции, являются грамотрицательными и, разрушаясь под действием неспецифических факторов защиты, выделяют значительное количество эндотоксина. А поскольку липополисахарид — мощный структурный компонент грамотрицательных бактерий [1], для его распознавания, в первую очередь рецепторами TLR4, служащими важнейшими участниками в сигнальной системе клеток хозяина [5], и дальнейшего запуска каскада иммунологических реакций, направленных на ограничение и ликвидацию

воспалительного процесса и формирование иммунитета, необходим достаточный синтез ЛПБ.

В низких концентрациях ЛПБ определялся и среди пациентов с вирусными диареями, и в группе контроля. Так, во второй группе его уровень составлял 5372 [4342–6139] мг/мл, что не отличалось от нормы, ($p \geq 0,05$; табл. 1). Это обусловлено тем, что липополисахарид — естественный антиген, и непрерывный контакт происходит с ним на протяжении всей жизни в результате повсеместной циркуляции грамотрицательных бактерий в окружающей среде и наличия грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта человека.

Таким образом, ЛПБ распознаёт, связывает и последовательно презентует бактериальный эндотоксин наследственно закодированным рецепторам, присутствующим на лейкоцитах и других клетках, что обеспечивает повышение чувствительности рецепторов к патогену и усиление сигнала опасности инфицирования [6] при попадании возбудителя в макроорганизм, а также поддержание иммуногенной активности в норме.

Учитывая выраженную индукцию и экспрессию ЛПБ у пациентов с бактериальной кишечной инфекцией, следующим этапом нашего исследования стало установление взаимосвязи уровня синтеза ЛПБ и степени тяжести заболевания. В результате определено, что синтез ЛПБ как при лёгком (5533 [4690–6576] мг/мл), так и при среднетяжёлом (5351 [4221–6078] мг/мл) течении достоверно превышал уровень ЛПБ здоровых людей (4177 [3880–4868] мг/мл; $p \leq 0,01$ и $p \leq 0,05$ соответственно). При этом для пациентов со средней степенью тяжести заболевания были характерны более низкие показатели ЛПБ в сравнении с лёгким течением ОКИ ($p \leq 0,05$).

При вирусных диареях независимо от тяжести заболевания показатели ЛПБ оставались в пределах условной нормы: лёгкая степень тяжести — 4675 [4019–5861] мг/мл, среднетяжёлая — 5131 [4121–5848] мг/мл. Цифры были соизмеримы с контрольной группой ($p \geq 0,05$).

Необходимо учитывать, что экспрессия ЛПБ регулируется медиаторами воспаления, в том числе ИЛ-1 β и ИЛ-10, которые играют одну из ведущих ролей ответа на липополисахарид [7]. При сравнительном анализе установлено значительное повышение уровня противовоспалительного ИЛ-10 в группах с ОКИ в сравнении с контролем. Так, при бактериальных ОКИ уровень ИЛ-10 определялся в пределах 5,518 [0,345–7,931] пг/мл, при вирусных — 5,518 [0–11,25] пг/мл, в контроле — 0 [0–0] пг/мл ($p \leq 0,01$). Показатели провоспалительного ИЛ-1 β варьировали в границах нормы и составили 0,534 [0–1,866] пг/мл и 0 [0–1,6] пг/мл в сравнении с 1,046 [0,409–1,613] пг/мл соответственно ($p \geq 0,05$). Не выявлено преимущественного синтеза цитокинов в зависимости от этиологического фактора ($p \geq 0,05$; табл. 2).

В дальнейшем мы оценили взаимодействие ИЛ-1 β , ИЛ-10 и ЛПБ в случае бактериальных ОКИ как реакцию на стимуляцию липополисахаридом. Установлена прямая зависимость синтеза ЛПБ от ИЛ-1 β ($r=+0,659$, $p \leq 0,05$). ИЛ-1 β , будучи плеiotропным цитокином, изменяет реакцию макроорганизма на воспалительный, инфекционный процесс [7, 8], воздействуя на медиаторы воспаления на всех уровнях иммунопатогенеза, в том числе и на синтез ЛПБ. В свою очередь ЛПБ индуцирует экспрессию ИЛ-10 в качестве прямой связи средней силы ($r=+0,601$, $p \leq 0,05$; см. табл. 2) в противовес липополисахариду, где отмечена обратная связь с ИЛ-10 [7]. Необходимо отметить, что ИЛ-10 играет ключевую роль в разрешении инфекции, и индукция этого цитокина может значительно улучшить иммунный ответ хозяина [9]. Следовательно, мы можем расценивать наличие высокой или низкой концентрации ЛПБ в сыворотке крови как прямой прогностический признак тяжести течения заболевания.

При ретроспективном анализе наличия и продолжительности лихорадочно-интоксикационного синдрома у пациентов с ОКИ бактериального генеза установлено, что на момент поступления лихорадочно-интоксикационный синдром был более выражен при среднетяжёлом течении и проявлялся лихорадкой до 38 °C [38–39 °C] ($p \leq 0,05$), выраженной слабостью, головными болями, отсутствием аппетита. При лёгкой степени присутствовала субфебрильная

Таблица 2. Корреляция между липополисахарид-связывающим белком (ЛПБ) и уровнем цитокинов ($p \leq 0,05$)

Клиническая группа	ЛПБ, мг/мл	ИЛ-1 β	ИЛ-10
Вирусные диареи (n=29)	5372 [4342–6139]	-0,036	-0,027
Уточнённые бактериальные диареи (n=33)	5533 [4856,5–6374,5]	+0,659	+0,601

Примечание: $r=0-0,3$ — слабая связь; $r=0,3-0,7$ — связь средней силы; $r=0,7-1$ — сильная связь; в случае результата со знаком «+» связь прямая, со знаком «-» связь обратная; ИЛ — интерлейкин.

температура тела — 37,3 °C [36,6–38 °C], вышеперечисленные симптомы были выражены слабо или отсутствовали. В стационаре на фоне проводимой терапии данное состояние сохранялось в среднем 3 ± 1 сут при средних показателях температуры тела для среднетяжёлых форм 37,8 °C [37,2–38,4 °C], лёгких — 37 °C [36,6–38,3 °C] ($p \geq 0,05$). В результате корреляционного анализа не установлена зависимость выраженности и длительности лихорадочно-интоксикационного синдрома от уровня экспрессии ЛПБ ($p \geq 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Липополисахарид-связывающий белок присутствует в организме как больных острыми кишечными инфекциями, так и здоровых людей. Наиболее высокий уровень липополисахарид-связывающего белка зарегистрирован у пациентов с острой кишечной инфекцией бактериальной этиологии, с преобладанием его синтеза при лёгкой степени тяжести заболевания.

2. Установлена прямая взаимосвязь липополисахарид-связывающего белка и интерлейкинов-1 β и -10. Интерлейкин-1 β индуцирует экспрессию липополисахарид-связывающего белка, который в свою очередь стимулирует синтез интерлейкина-10.

3. Определение концентрации липополисахарид-связывающего белка можно использовать для первичной дифференциальной диагностики кишечных инфекций, вызванных бактериальными агентами, что позволит значительно сузить диагностический поиск, а также прогнозировать тяжесть течения заболевания и возможность неблагоприятного исхода.

Участие авторов. Е.Н.В. и К.Т.М. проводили исследования и анализ результатов; К.Э.Н. отвечала за сбор информации; Е.А.Н. — руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гюлазян Н.М., Белая О.Ф., Малое В.А. и др. Липополисахариды/эндотоксины грамотрицательных бактерий: роль в развитии интоксикации. *Эпидемиол. и инфекц. болезни.* 2014; (2): 11–16. [Gyulazyan N.M., Belaia O.F., Malov V.A. et al. Lipopolysaccharides/endotoxins of gram-negative bacteria: their role in the development of intoxication. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2014; (2): 11–16. (In Russ.)]
2. Саванович И.И., Зенова Н.Г., Пучкова Н.В. Липополисахарид-связывающий протеин и растворимый CD14 как показатели микрoэкологического нарушения в системе грамотрицательная флора и макроорганизм при функциональных нарушениях ЖКТ у детей. *Мед. ж.* 2007; (4): 96–98. [Savanovich I.I., Zenova N.G., Puchkova N.V. Lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 as indicators of microecological disturbance in the system of gram-negative flora and macroorganism in functional disorders of the gastrointestinal tract in children. *Meditsinskiy zhurnal.* 2007; (4): 96–98. (In Russ.)]
3. Мавзютов А.Р., Мавзютова Г.А., Бондаренко К.Р. и др. Характер изменений уровня липополисахарид-связывающего белка при различных инфекционных процессах и дисбиозах. *Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 2011; (2): 66–72. [Mavzyutov A.R., Mavzyutova G.A., Bondarenko K.R. et al. Character of lipopolysaccharidebinding protein level changes in different pathological conditions and dysbiosis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii.* 2011; (2): 66–72. (In Russ.)]
4. Бондаренко В.М., Рябченко Е.В., Веткова Л.Г. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов. *Ж. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 2004; (3): 98–105. [Bondarenko V.M., Ryabchenko E.V., Vetkova L.G. Molecular aspects of the damaging effects of bacterial lipopolysaccharides. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii.* 2004; (3): 98–105. (In Russ.)]
5. Зубова С.В., Грачёв С.В., Прохоренко И.Р. Участие Toll-подобного рецептора 4 в интернализации бактерий *Escherichia coli* нейтрофилами крови человека в присутствии липополисахаридов. *Мед. иммунол.* 2012; (3): 219–222. [Zubova S.V., Grachev S.V., Prokhorenko I.R. Participation of TLR4 in engulfment of escherichia coli by human blood neutrophils in presence of lipopolysaccharides. *Meditsinskaya immunologiya.* 2012; (3): 219–222. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2012-3-219-222.
6. Самуилова Д.Ш., Боровкова У.Л. Липополисахарид-связывающий белок: основные функции и клиническое значение. *Клин. физиол. кровообращения.* 2013; (4): 5–9. [Samilova D.Sh., Borovkova U.L. Lipopolysaccharide-binding protein: main functions and clinical value. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya.* 2013; (4): 5–9. (In Russ.)]
7. Baillie J.K., Arner E., Daub C. et al. Analysis of the human monocyte-derived macrophage transcriptome and response to lipopolysaccharide provides new insights into genetic aetiology of inflammatory bowel disease. *PLoS Genet.* 2017; 13 (3): 1006641. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006641.
8. Schmitz J., Owyang A., Oldham E. et al. IL-33 an Interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2 — associated cytokines. *Immunity.* 2005, 23: 479–490. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.015.
9. Peñaloza H.F., Schultza B.M., Nietoa P.A. et al. Opposing roles of IL-10 in acute bacterial infection. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016, 32: 17–30. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2016.07.003.

Комплексный подход в лечении пациентов с осложнёнными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Антон Александрович Морошек^{1*}, Михаил Владимирович Бурмистров²

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Казань, Россия;

²Республиканская клиническая больница, г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Обосновать целесообразность применения комплексного лечебного алгоритма, включающего последовательное применение консервативной антирефлюксной терапии и хирургического антирефлюксного лечения, у пациентов с осложнёнными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Методы. Исследование проведено на выборках из 554 пациентов с осложнёнными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (эрозивный эзофагит у 301, пептическая стриктура у 36, пищевод Барретта у 90 и сочетание нескольких осложнений у 127 больных), составивших основную группу, и 229 пациентов с неосложнённой гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, имеющих показания к хирургическому лечению (контрольная группа). На диагностическом этапе в основной и контрольной группах применяли фиброэзофагогастродуоденоскопию с двойной хромоскопией растворами Люголя и метиленового синего и биопсией из участков, подозрительных на метаплазию, а также полипозиционное рентгеноконтрастное исследование пищевода и пищеводно-желудочного перехода с контрастированием бариевой взвесью. На этапе лечения пациенты обеих групп получали консервативную антирефлюксную терапию длительностью 4–8 нед, включающую регламентацию образа жизни, диету, медикаментозную антисекреторную терапию (ингибиторы протонной помпы — омепразол или рабепразол по 20 мг внутрь 2 раза в сутки, эукинетика — домперидон по 20 мг внутрь 3 раза в сутки или итоприд по 50 мг внутрь 3 раза в сутки) и антирефлюксную операцию в виде различных вариантов фундопликации из лапароскопического или лапаротомного доступа, дополненную в основной группе эндоскопической аргоноплазменной коагуляцией у пациентов с пищеводом Барретта в послеоперационном периоде и бужированием пищевода под эндоскопическим контролем в до- и послеоперационном периодах при пептической стриктуре.

Результаты. Частота интраоперационных (6,3%; $p=0,0462$) и ранних послеоперационных осложнений (41,5%; $p=0,0011$) в основной группе была статистически значимо выше, чем в контрольной. Клинического значения разница не имела. Частота поздних послеоперационных осложнений в основной группе (5,4%) не имела статистически значимых отличий от контрольной группы ($p=0,1239$). Комплексный лечебный алгоритм показал себя как безопасный с оговоркой о необходимости разработки мероприятий по снижению общей частоты ранних послеоперационных осложнений. Отличные и удовлетворительные ближайшие результаты лечения были достигнуты у 91,7% (95% доверительный интервал 89,1–93,9), а отличные и удовлетворительные отдалённые результаты — у 91,3% (95% доверительный интервал 88,7–93,5) пациентов основной группы. Они были статистически значимо хуже, чем в контрольной группе, $p=0,0008$ и $p=0,0021$ для ближайших и отдалённых результатов соответственно. Разница была обусловлена высокой эффективностью лечебного алгоритма в контрольной группе и клинической значимости не имела.

Вывод. Применение комплексного лечебного алгоритма, основанного на выполнении антирефлюксных операций, целесообразно у всех пациентов с осложнёнными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Ключевые слова: лечение осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, антирефлюксная хирургия, пептическая стриктура пищевода, пищевод Барретта, эрозивный рефлюкс-эзофагит.

Для цитирования: Морошек А.А., Бурмистров М.В. Комплексный подход в лечении пациентов с осложнёнными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 595–602. DOI: 10.17816/KMJ2020-595.

An integrated approach to treatment of patients with complicated forms of gastroesophageal reflux disease

A.A. Moroshek¹, M.V. Burmistrov²

¹Volga Region Branch of Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Kazan, Russia;

²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To justify the appropriateness of applying the integrated algorithm of treatment, including the sequential application of conservative antireflux treatment and antireflux surgery, in patients with complicated forms of gastroesophageal reflux disease.

Methods. The main group of the study included 554 patients with complicated forms of gastroesophageal reflux disease (erosive esophagitis in 301, peptic stricture in 36, Barrett's esophagus in 90 and a combination of several complications in 127 patients), and the control group included 229 patients with uncomplicated gastroesophageal reflux disease and indications for surgical treatment. At the diagnostic stage, fiberoptic esophagogastroduodenoscopy with chromoendoscopy using a double dye staining technique (Lugol and methylene blue) and biopsies of areas suspicious for metaplasia, as well as a barium contrast multi-positional radiographic examination of the esophagus and gastroesophageal junction were used. At the treatment stage, both groups received conservative antireflux treatment lasting 4–8 weeks, comprising lifestyle regulation, diet, antisecretory drug therapy (proton pump inhibitors — omeprazole or rabeprazole 20 mg orally twice a day, antispasmodic agent — domperidone 20 mg orally 3 times a day or itopride 50 mg orally 3 times a day), followed by either laparotomic or laparoscopic antireflux surgery. In the main group, antireflux surgery was supplemented with endoscopic argon plasma coagulation during the postoperative period in the patients with Barrett's esophagus and esophageal bougienage under endoscopic control during the pre- and postoperative period in the patients with a peptic stricture.

Results. The frequency of intraoperative [6.3% (95% CI 1.4–5.8%), $p=0.0462$] and early postoperative complications [41.5% (95% CI 37.4–45.7%), $p=0.0011$] in the main group were statistically significantly higher than in the control group. There was no clinically important difference. Frequency of late postoperative complications in the main group [5.4% (95% CI 3.7–7.6%)] did not have statistically significant differences from the control ($p=0.1239$). The integrated algorithm of treatment has proven to be safe with provision for the need to develop measures to reduce the overall incidence of early postoperative complications. Excellent and satisfactory immediate treatment results were achieved in 91.7% (95% CI 89.1–93.9%), and excellent and satisfactory long-term results were achieved in 91.3% (95% CI 88.7–93.5%) patients of the main group, and were statistically significantly worse than in the control group, $p=0.0008$ and $p=0.0021$ for the immediate and long-term results, respectively. The difference was attributable to the extremely high efficiency of the treatment algorithm in the control group and had no clinical significance.

Conclusion. The use of the integrated algorithm of treatment based on the implementation of antireflux surgery is appropriate in all patients with complicated forms of gastroesophageal reflux disease.

Keywords: treatment of complicated gastroesophageal reflux disease, GERD, antireflux surgery, peptic stricture of the esophagus, Barrett's esophagus, erosive reflux esophagitis.

For citation: Moroshek A.A., Burmistrov M.V. An integrated approach to treatment of patients with complicated forms of gastroesophageal reflux disease. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 595–602. DOI: 10.17816/KMJ2020-595.

Актуальность. Осложнённые формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ОФГЭРБ), к которым относятся эрозивный рефлюкс-эзофагит, пептическая стриктура пищевода и пищевод Барретта¹, присутствуют у 15–20% пациентов с хроническим течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [1,2] (1,5–4% населения развитых стран). Они характеризуются высокой распространённостью в популяции, наносят значительный социальный и экономический ущерб, поскольку могут иметь

крайне неблагоприятный исход и тяжёлое течение с развитием малигнизации, необратимого стеноза пищевода, пищеводажного кровотечения, перфорации пищевода, а также внепищеводных осложнений [3,4].

В основе патогенеза ГЭРБ и эрозивного рефлюкс-эзофагита, как её основного осложнения, лежит патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, ведущий к продолжительному воздействию содержимого желудка на эпителий пищевода и вызывающий повреждающее действие, сходное с химическим ожогом [5]. Ведущую роль при этом играет нарушение запирающей функции пищеводно-желудочно-го перехода. Следует особо отметить, что одну

¹Примечание редакции. В русскоязычной литературе устоялось написание «Барретт», однако речь об английском хирурге Берретте (Barret, Norman Rupert, 1903–1979).

из главных ролей в нарушении функционирования клапанного механизма кардии и развитии гастроэзофагеального рефлюкса играет грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД).

Хроническое течение эрозивного рефлюкс-эзофагита приводит к поражению базальной мембраны с формированием эрозивно-язвенного эзофагита. Пептические стриктуры развиваются как результат длительного течения тяжёлого язвенно-эрозивного эзофагита, сопровождающегося поражением подслизистой основы [5]. А развитие пищевода Барретта инициируется и стимулируется гастроэзофагеальным рефлюксом, когда полипотентные стволовые клетки эпителия пищевода в результате хронического репаративного процесса на фоне химического повреждения дифференцируются в цилиндрический эпителий [1, 6].

С учётом вышесказанного основой патогенетического подхода к ведению пациентов с ОФГЭРБ должно быть лечение, направленное на восстановление клапанной функции и поддерживающих механизмов пищеводно-желудочного перехода. Лапароскопические фундопликации позволяют эффективно восстанавливать клапанную функцию пищеводно-желудочного перехода и на сегодняшний день могут быть охарактеризованы как метод выбора у пациентов с несложнённой ГЭРБ (НГЭРБ) [7].

В то время как некоторые руководства и хирургические школы рекомендуют подобные схемы также и для всех пациентов с ОФГЭРБ [8, 9], возможность применения подобного подхода вызывает много вопросов. Пациенты с ОФГЭРБ могут иметь существенно более высокую частоту интраоперационных осложнений за счёт выраженного перивисцерита и спасчного процесса в области пищеводно-желудочного перехода. Длительное течение ОФГЭРБ может приводить к изменению механических и физиологических свойств стенки дистального отдела пищевода, повышая частоту рецидивов гастроэзофагеального рефлюкса и других послеоперационных осложнений. Неудовлетворительный результат лечения пациентов с ОФГЭРБ может маскироваться лучшими результатами лечения пациентов с НГЭРБ. Возникают трудности при сравнении результатов лечения, которые у пациентов с различными ОФГЭРБ определяются разнородными и зачастую несравнимыми критериями.

Таким образом, все вопросы сводятся к тому, насколько безопасен и эффективен подход, применяющийся для лечения пациентов с НГЭРБ, у пациентов с ОФГЭРБ. При этом результаты лечения пациентов с НГЭРБ можно использо-

вать в качестве критерия и ориентира при проведении исследований для разрешения этих вопросов.

Цель исследования — обосновать целесообразность применения комплексного лечебного алгоритма (КЛА), включающего последовательное применение консервативной антирефлюксной терапии и хирургического антирефлюксного лечения, у пациентов с ОФГЭРБ.

Материал и методы исследования. Объектом изучения были пациенты с диагнозом ГЭРБ, проходившие лечение в отделении хирургии пищевода ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (РКОД) в период с 01.01.1997 по 31.12.2013 и находящиеся на диспансерном учёте не менее 6 лет. Все участники исследования были жителями Российской Федерации, исследование было одобрено этическим комитетом РКОД (протокол №47 от 16 апреля 2009 г.).

По типу структуры и организации исследование аналитическое ретроспективное.

Критерии включения в исследование:

- диагноз ГЭРБ при поступлении;
- наличие показаний к выполнению хирургического антирефлюксного лечения.

Критерии исключения из исследования:

- наличие стриктуры пищевода, не связанной с ГЭРБ;
- наличие противопоказаний к выполнению хирургического антирефлюксного лечения;
- отказ от хирургической антирефлюксной операции по любым другим причинам;
- злокачественные новообразования в анамнезе.

Конечные точки: окончание срока наблюдения после антирефлюксной операции, развитие аденокарциномы пищевода, показания к повторному антирефлюксному хирургическому лечению.

В исследование были включены 846 пациентов, выбывших из исследования в течение срока наблюдения не было. Пациентов с ОФГЭРБ, составивших основную группу, было 554 [65,5%, 95% доверительный интервал (ДИ) 62,2–68,7], пациентов с НГЭРБ, составивших контрольную группу, — 292 (34,5%, 95% ДИ 31,3–37,8). Медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 51 год (95% ДИ 50–53, размах 19–77 лет) в основной группе и 50 лет (95% ДИ 48–51, размах 18–74 года) в контрольной. Статистически значимых различий по возрасту включения в исследования между группами не отмечено. В основной группе мужчин было 61,4% (95% ДИ 57,2–65,4), женщин — 38,6% (95% ДИ 34,6–2,8); в контрольной

группе мужчин — 48,3% (95% ДИ 42,4–54,2), женщин — 51,7% (95% ДИ 45,8–57,6).

Срок наблюдения после выполнения антирефлюксной операции составил в основной и контрольной группах от 72 до 278 мес. Медиана срока наблюдения в основной группе — 122 мес, в контрольной группе — 120 мес.

Диагноз ставили на основании:

- общеклинического обследования;
- эндоскопического исследования пищевода и желудка [фиброэзофагогастроуденоскопии (ФЭГДС)] с двойной хромоскопией растворами Люголя и метиленового синего и биопсией из участков, подозрительных на метаплазию;

- полипозиционного рентгеноконтрастного исследования пищевода и пищеводно-желудочного перехода с контрастированием бариевой взвесью.

Основой разработанного и применяемого нами КЛА, использованного у пациентов основной и контрольной групп, были хирургические антирефлюксные вмешательства в различных вариантах.

Мы выполняли антирефлюксные операции у пациентов с ГЭРБ по следующим показаниям: паразофагеальная ГПОД (абсолютное показание к операции), наличие любого из ОФГЭРБ, наличие внепищеводных проявлений ГЭРБ, неэффективность консервативной терапии в течение >10 нед.

Непосредственно КЛА состоял из трёх этапов:

- 1) консервативная антирефлюксная терапия длительностью 4–8 нед, включающая регламентацию образа жизни, диету, медикаментозную антисекреторную терапию (ингибиторы протонной помпы — омепразол или рабепразол по 20 мг внутрь 2 раза в сутки, эукинетика — домперидон по 20 мг внутрь 3 раза в сутки или итоприд по 50 мг внутрь 3 раза в сутки);

- 2) антирефлюксная операция;

- 3) диспансерное наблюдение — ФЭГДС с двойной хромоскопией и биопсией и рентгеноконтрастное исследование пищевода и пищеводно-желудочного перехода в течение первых 12 мес срока наблюдения с частотой 1 раз в 6 мес, далее — с частотой 1 раз в год либо по мере возникновения жалоб.

Дополнительно применяли методы лечения, необходимые при отдельных осложнениях:

- дилатация пищевода в виде бужирования под эндоскопическим контролем в до- и послеоперационном периодах при пептической стриктуре;

- абляция метаплазированного эпителия в виде эндоскопической аргоноплазменной коагуляции у пациентов с пищеводом Барретта в послеоперационном периоде.

Все зарегистрированные в процессе лечения пациентов с ГЭРБ осложнения были связаны с хирургическим этапом и его последствиями. Мы выделяли интраоперационные осложнения, ранние послеоперационные осложнения (развившиеся в срок до 3 мес после операции — срок, в течение которого развившиеся осложнения лапароскопической фундопликации носили преимущественно транзиторный характер), поздние послеоперационные осложнения (развившиеся в срок от 3 мес до 1 года после операции).

Результаты лечения разделяли на ближайшие (исход, отмеченный в течение 1-го года наблюдения) и отдалённые (исход, отмеченный в течение всего срока наблюдения после 1-го года — именно после этого срока резко снижалась частота удовлетворительных результатов, что было связано со снижением частоты рецидивов метаплазии Барретта и пептической стриктуры).

В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение 0,05. Для сравнения количественных признаков применяли непараметрические статистические методы Манна–Уитни (2 группы). Границы ДИ для относительных частот (долей) вычисляли по методу Clopper–Pearson, а точное значение уровня значимости — с применением критерия χ^2 Пирсона. При анализе данных использовали пакет статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Расчёт отношения шансов (ОШ) и их ДИ проводился в программе MedCalc 14.12.0 (MedCalc Software bvba).

Результаты. ГПОД присутствовала у 509 из 554 пациентов основной группы (91,9%; 95% ДИ 89,3–94) и у 279 из 292 пациентов контрольной группы (95,5%; 95% ДИ 92,5–97,8, $p=0,0448$). Анамнез ГЭРБ составлял в основной группе от 0 (жалобы появились впервые) до 480 мес, в контрольной группе — от 0 до 440 мес. Медиана длительности анамнеза ГЭРБ в основной группе — 36 мес (95% ДИ 24–36), в контрольной группе — 24 мес (95% ДИ 24–36, $p>0,05$).

Распределение пациентов основной группы по виду имеющихся ОФГЭРБ (эрозивный рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта, пептическая стриктура или сочетание нескольких ОФГЭРБ) представлено в табл. 1.

Подавляющее большинство вмешательств [93,1% (95% ДИ 90,7–95,1) у пациентов основной группы и 93,8% (95% ДИ 90,4–96,3) у пациентов контрольной группы] было выполнено с применением малоинвазивных подходов в вариантах по Ниссену, Ниссену–Розетти, Дору или Тупе.

Таблица 1. Распределение пациентов основной группы по виду имеющихся осложнённых форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ОФГЭРБ)

Вид ОФГЭРБ	Количество пациентов с данным ОФГЭРБ	Относительная частота данного ОФГЭРБ, %	95% доверительный интервал относительной частоты, %
Эрозивный эзофагит	301	54,3	50,1–58,5
Пептическая стриктура	36	6,5	4,6–8,9
Пищевод Барретта	90	16,2	13,3–19,6
Сочетание нескольких ОФГЭРБ	127	22,9	19,5–26,7
Всего	554	100	—

Статистически значимых различий в частоте применения различных видов хирургического доступа между пациентами с ОФГЭРБ и НГЭРБ не было.

В 29 случаях (5,2%, 95% ДИ 3,5–7,4) в группе ОФГЭРБ и 7 случаях (2,4%, 95% ДИ 1–4,9) в группе НГЭРБ потребовалась конверсия в лапаротомию. Показаниями к конверсии были интраоперационные осложнения (при ОФГЭРБ — 10 случаев, при НГЭРБ — 3 случая), выраженный спаечный процесс (при ОФГЭРБ — 19 случаев, при НГЭРБ — 4 случая). Статистически значимых различий ($p > 0,05$) по частоте выполненных конверсий в лапаротомию в основной и контрольной группах не отмечено.

У 9 (1,6%) и 11 (3,8%) пациентов с ОФГЭРБ и НГЭРБ соответственно операция была выполнена из лапаротомного доступа ввиду предполагаемого (данные анамнеза) выраженного спаечного процесса. У 28 (5,1%) пациентов основной группы и 24 (8,2%) человек контрольной группы была выполнена симультанная лапароскопическая холецистэктомия.

Для обеспечения сравнимости результатов лечения у пациентов различных групп и подгрупп ОФГЭРБ к отличным результатам относили отсутствие в послеоперационном периоде потребности в дополнительных лечебных манипуляциях и приёме ингибиторов протонной помпы (за исключением первичной аргоноплазменной коагуляции у пациентов с метаплазией Барретта); удовлетворительными считали результаты лечения пациентов, которым в послеоперационном периоде потребовались эндоскопические лечебные манипуляции и/или длительный приём ингибиторов протонной помпы (за исключением первичной аргоноплазменной коагуляции у пациентов с метаплазией Барретта), и/или бужирование пищевода. При необходимости в повторном хирургическом вмешательстве, а также в случае развития аденокарциномы пищевода или небужируемой

стриктуры пищевода результат лечения считали неудовлетворительным.

Частота интраоперационных осложнений была статистически значимо выше в основной группе (6,3%; 95% ДИ 1,4–5,8), чем в контрольной (3,1%; 95% ДИ 1,4–5,8, $p=0,0462$), разница 3,2% (95% ДИ 0,4–6,1), ОШ 2,12 (95% ДИ 1,004–4,48). Разница формировалась преимущественно за счёт частоты лёгких ранений внутрибрюшных органов: 3,1% (95% ДИ 1,8–4,9) в основной группе против 0,3% (95% ДИ 0–1,9) в группе контроля, разница 2,7% (95% ДИ 1,1–4,3), ОШ 9,21 (95% ДИ 1,22–69,77).

Частота ранних послеоперационных осложнений была статистически значимо выше в группе ОФГЭРБ (41,5%; 95% ДИ 37,4–45,7), чем в группе НГЭРБ (30,1%; 95% ДИ 24,9–35,8, $p=0,0011$), разница 11,4% (95% ДИ 4,7–18,1), ОШ 1,65 (95% ДИ 1,22–2,23). Разница была связана преимущественно с более высокой частотой развития gas-bloat-синдрома: 23,3% (95% ДИ 19,8–27) в основной группе против 13,0% (95% ДИ 9,4–17,4) в контрольной ($p=0,0003$), разница 10,3% (95% ДИ 5–15,5), ОШ 2,03 (95% ДИ 1,37–3,01).

Преобладающими ранними послеоперационными осложнениями в обеих группах были дисфагия и gas-bloat-синдром, именно за счёт них частота ранних послеоперационных осложнений была высокой в обеих группах. Эти осложнения были проявлениями синдрома гиперфункции фундопликационной манжеты (следствием избыточного её натяжения в процессе фундопликации) и носили в раннем послеоперационном периоде преимущественно транзиторный характер.

При уровне значимости 0,05 отсутствовали статистически значимые различия между основной и контрольной группами, как в частоте поздних послеоперационных осложнений в целом [5,4% (95% ДИ 3,7–7,6) в основной группе и 3,1% (95% ДИ 1,4–5,8) в контрольной группе, $p=0,1239$], так и в частоте каждого из поздних

послеоперационных осложнений, в частности. Как и в случае с ранними осложнениями, в позднем послеоперационном периоде в структуре осложнений преобладали дисфагия и gas-bloat-синдром. При этом следует особо отметить, что в позднем послеоперационном периоде эти осложнения в обеих группах развивались редко (верхняя граница 95% ДИ частоты развития дисфагии 3,3 и 2,5% для основной и контрольной групп соответственно, верхняя граница 95% ДИ частоты развития gas-bloat-синдрома 4 и 3,5% для основной и контрольной групп соответственно). Это имеет принципиальное значение, поскольку на поздних сроках после операции дисфагия и gas-bloat-синдром уже носили стойкий характер и значительно ухудшали качество жизни пациентов.

Таким образом, КЛА можно охарактеризовать как однозначно безопасный в плане интраоперационных и поздних послеоперационных осложнений. На основании полученных результатов при уровне значимости 0,05 можно утверждать, что частота интраоперационных осложнений пациентов с ОФГЭРБ ниже 8,7%, а у пациентов с НГЭРБ ниже 5,8%; частота поздних послеоперационных осложнений у пациентов основной группы ниже 7,6%, а у пациентов контрольной группы ниже 5,8%.

Высокая частота развития дисфагии и gas-bloat-синдрома в раннем послеоперационном периоде приводила к высокой частоте ранних послеоперационных осложнений (более 37,4% у пациентов с ОФГЭРБ и более 24,9% у пациентов с НГЭРБ). При этом осложнения носили преимущественно транзиторный характер.

Таким образом, КЛА можно признать безопасным и в целом для применения у пациентов обеих групп, с оговоркой о необходимости разработки мероприятий по снижению частоты ранних послеоперационных осложнений.

Применение КЛА позволило добиться отличных ближайших результатов лечения у 86,6% пациентов с ОФГЭРБ (95% ДИ 83,5–89,4). При уровне значимости 0,05 можно утверждать, что у пациентов контрольной группы были достигнуты статистически значимо лучшие ближайшие результаты лечения:

- частота отличных ближайших результатов лечения была статистически значимо выше ($p=0,0001$), разница 9,6% (95% ДИ 6–13,2), ОШ 3,94 (95% ДИ 2,05 — 7,55);

- частота удовлетворительных ближайших результатов лечения была статистически значимо выше в группе ОФГЭРБ, чем в группе НГЭРБ ($p=0,0076$), разница 3,7% (95% ДИ 1,4–5,9), ОШ 3,83 (95% ДИ 1,33–11,05);

- частота неудовлетворительных ближайших результатов лечения была статистически значимо выше в группе ОФГЭРБ, чем в группе НГЭРБ ($p=0,0008$), разница 5,9% (95% ДИ 3–8,8), ОШ 3,69 (95% ДИ 1,64–8,28).

Применение КЛА дало возможность достичь отличных отдалённых результатов лечения у 86,8% пациентов с ОФГЭРБ (95% ДИ 83,7–89,5). При уровне значимости 0,05 можно утверждать, что у пациентов контрольной группы были достигнуты статистически значимо лучшие отдалённые результаты лечения:

- частота отличных отдалённых результатов была статистически значимо выше в группе НГЭРБ, чем в группе ОФГЭРБ ($p=0,0001$), разница 10,1% (95% ДИ 6,6–13,5), ОШ 4,77 (95% ДИ 2,35–9,7);

- частота удовлетворительных отдалённых результатов лечения была статистически значимо выше в группе ОФГЭРБ, чем в группе НГЭРБ ($p=0,0002$), разница 4,5% (95% ДИ 2,8–6,2), ОШ не вычислялось;

- частота неудовлетворительных отдалённых результатов лечения была статистически значимо выше в группе ОФГЭРБ, чем в группе НГЭРБ ($p=0,0021$), разница 5,6% (95% ДИ 2,5–8,7), ОШ 2,98 (95% ДИ 1,44–6,18).

Обсуждение. Типичный представитель популяции пациентов с ОФГЭРБ — мужчина в возрасте 41–60 лет. В популяции пациентов с НГЭРБ, имеющих показания к хирургическому лечению, преобладающий пол отсутствовал. Возрастные различия между пациентами с ОФГЭРБ и пациентами с НГЭРБ, которым показано хирургическое лечение, отсутствовали. В выборке пациентов с осложнёнными формами ГЭРБ преобладали больные с эрозивным рефлюкс-эзофагитом (54,3%; 99% ДИ 50,1–58,5). В 24,5% (99% ДИ 19,5–26,7) случаев у пациентов с ОФГЭРБ присутствовало сочетание двух и более ОФГЭРБ.

Наши данные указывают на то обстоятельство, что ГПОД и осложнения ГЭРБ можно рассматривать в качестве сопутствующих друг другу заболеваний: у 91,9% (95% ДИ 89,3–94) пациентов с ОФГЭРБ была ГПОД, серьёзное нарушение нормальных анатомо-физиологических взаимоотношений органов кардиоэзофагеальной области. Эффективная коррекция ГПОД возможна только оперативным путём, таким образом, крайне высокая распространённость ГПОД у пациентов с ОФГЭРБ указывает на целесообразность обязательного включения антирефлюксной операции в алгоритм лечения данной патологии.

Между пациентами основной и контрольной групп отсутствовали статистически значи-

мые различия в продолжительности анамнеза ГЭРБ. То есть наши данные указывают на тот факт, что ОФГЭРБ не являются прямым следствием прогрессирования НГЭРБ в результате длительного течения заболевания.

Учитывая, что лапароскопический доступ при антирефлюксных операциях служит на сегодняшний день «золотым стандартом», важно отметить, что применение его было возможно у 93,1% (95% ДИ 90,7–95,1) и 93,8% (95% ДИ 90,4–96,3) пациентов с ОФГЭРБ и НГЭРБ соответственно. В остальных случаях были противопоказания для выполнения малоинвазивных операций. При этом вопреки ожиданиям статистически значимых различий в частоте конверсий в лапаротомию при выполнении лапароскопических антирефлюксных операций между пациентами основной и контрольной групп не зарегистрировано.

Разработанная нами и апробированная в данной работе методика оценки результатов лечения в зависимости от необходимости выполнения разного рода лечебных манипуляций для коррекции развившихся осложнений в ходе послеоперационного периода при сравнительном анализе результатов лечения в основной и контрольной группах показала себя как практически удобная, позволяющая придать терминам, отражающим результат лечения (отличный, удовлетворительный, неудовлетворительный), вполне конкретный смысл, связанный с определённым спектром осложнений и состояний, определяющих благополучие пациента. Методика проста в применении, легко воспроизводима и основана на объективных критериях.

КЛА можно охарактеризовать как безопасный при лечении пациентов с ОФГЭРБ, в том числе и при сравнении с безопасностью применения КЛА у пациентов с НГЭРБ, имеющих показания к хирургическому лечению. При этом обращают на себя внимание некоторые особенности. Так, в основной группе статистически значимо чаще происходили интраоперационные осложнения в целом и ранения внутрибрюшных органов в частности. При этом частота интраоперационных осложнений была низкой в обеих группах. Таким образом, лапароскопические фундопликации безопасны у пациентов с ОФГЭРБ, однако в этой группе шансы на ранение внутрибрюшных органов при проведении антирефлюксной операции на 20% выше по сравнению с НГЭРБ. Мы связываем данную особенность с выраженным перивисцеритом и спаечным процессом, характерными для ОФГЭРБ и затрудняющими манипуляции и ориентирование в ходе операции.

Ещё одной особенностью является высокая частота развития дисфагии и gas-bloat-синдрома в раннем послеоперационном периоде, что приводит к высокой частоте ранних послеоперационных осложнений (более 37,4% у пациентов с ОФГЭРБ и более 24,9% у пациентов с НГЭРБ) и, несмотря на транзиторный характер этих осложнений, указывает на необходимость разработки мероприятий по профилактике синдрома гиперфункции фундопликационной манжеты. Примером подобных мероприятий может служить разработанный Т.Л. Шараповым и соавт. [7] и внедрённый в практику в отделении хирургии пищевода РКОД трансиллюминационный фототензометрический зонд, применение которого также способствовало профилактике интраоперационных осложнений.

Применение КЛА у пациентов с ОФГЭРБ сопровождалось статистически значимо худшими результатами, чем у пациентов с НГЭРБ. Однако с учётом того, что доля ближайших отличных и удовлетворительных результатов у пациентов с ОФГЭРБ составила 91,7% (95% ДИ 89,1–93,9), а доля отдалённых отличных и удовлетворительных результатов — 91,3% (95% ДИ 88,7–93,5), можно утверждать, что, несмотря на наличие статистически значимой разницы в результатах лечения между пациентами основной и контрольной групп, разница эта обусловлена высокой эффективностью КЛА у пациентов с НГЭРБ, а не негативным результатом применения КЛА у пациентов с ОФГЭРБ, и клинической значимости не имеет.

Таким образом, результаты проведённого исследования указывают на то обстоятельство, что КЛА, основанный на выполнении антирефлюксной хирургической операции, применяемый в лечении пациентов с НГЭРБ, эффективен и безопасен также и для пациентов с ОФГЭРБ, а его применение целесообразно у всех пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом, пептической стриктурой, пищеводом Барретта и их сочетаниями.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный и внедрённый в практику метод оценки и сравнения результатов лечения основан на объективных критериях, легко воспроизводим и позволяет проводить корректные сравнения для пациентов с различными осложнёнными формами и неосложнённой гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

2. Высокая распространённость грыжи пищеводного отверстия диафрагмы у пациентов с осложнёнными формами гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни указывает на целесообразность включения антирефлюксной операции в алгоритм лечения данной патологии.

3. Применение лапароскопического доступа при антирефлюксных операциях у пациентов с осложнёнными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни было возможно в 93,1% случаев (95% доверительный интервал 90,7–95,1). В остальных случаях были противопоказания для выполнения малоинвазивных операций.

4. Допустимость и целесообразность использования комплексного лечебного алгоритма, применяемого для лечения пациентов с несложнённой гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, у пациентов с осложнёнными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни подтверждаются безопасностью и эффективностью применения алгоритма у этой группы больных.

Участие авторов. А.А.М. — разработка методологии и проведение исследования, сбор и анализ результатов; М.В.Б. — руководитель работы, отвечал за сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.Ф., Василевский Д.И., Кулагин В.И. *Хирургическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни*. Руководство для врачей. М.: Litres. 2019; 218 с. [Bagnenko S.F., Vasilevskiy D.I., Kulagin V.I. *Khirurgicheskoe lechenie gastroezofageal'noy reflyuksnoy bolezni*. (Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease.) Guide for doctors. M.: Litres. 2019; 218 p. (In Russ.)]

2. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.-A. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005; 54: 710–717. DOI: 10.1136/gut.2004.051821.

3. Бордин Д.С., Колбасников С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к лечению. *Леч. врач.* 2012; (7): 34. [Bordin D.S., Kolbasnikov S.V. Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to treatment. *Lechashchiy vrach*. 2012; (7): 34. (In Russ.)]

4. Labenz J., Chandrasoma P.T., Knapp L.J., DeMeester T.R. Proposed approach to the challenging management of progressive gastroesophageal reflux disease. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2018; 10 (9): 175. DOI: 10.4253/wjge.v10.i9.175.

5. Fein M., Ritter M.P., DeMeester T.R. et al. Role of the lower esophageal sphincter and hiatal hernia in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *J. Gastrointest. Surg.: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 1999; 3: 405–410. DOI: 10.1016/s1091-255x(99)80057-2.

6. Василевский Д.И., Баландов С.Г., Давлетбаева Л.И., Тарбаев И.С. Пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода. Существует ли проблема? *Рос. биомед. исследования*. 2018; 3 (2): 28–35. [Vasilevsky D.I., Balandov S.G., Davlethbaeva L.I., Tarbaev I.S. Barrett's esophagus and esophageal carcinoma. Is that a real problem? *Rossiyskie biomeditsinskie issledovaniya*. 2018; 3 (2): 28–35. (In Russ.)]

7. Шарапов Т.Л., Бурмистров М.В., Сигал Е.И. и др. Профилактика осложнений при лапароскопических антирефлюксных операциях. *Эндоскопич. хир.* 2012; (3): 9–14. [Sharapov T.L., Burmistrov M.V., Sigal E.I. et al. Prevention of complications of anti-reflux surgery. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2012; (3): 9–14. (In Russ.)]

8. Юрасов А.В., Шестаков А.Л., Битаров Т.Т. Показания к оперативному лечению рефлюкс-эзофагита. *Доказательн. гастроэнтерол.* 2018; 7 (2): 30–34. [Yurasov A.V., Shestakov A.L., Bitarov T.T. The indications for the surgical treatment of reflux-esophagitis. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2018; 7 (2): 30–34. (In Russ.)] DOI: 10.17116/dokgastro20187230.

9. Seo H.S., Choi M., Son S.-Y. et al. Evidence-based practice guideline for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease 2018. *J. Gastric Cancer*. 2018; 18 (4): 313–327. DOI: 10.5230/jgc.2018.18.e41.

Комбинированная терапия в комплексном лечении хронического рецидивирующего цистита

Динара Равильевна Саяпова*, Алексей Юрьевич Зубков

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Оценить результаты комплексного лечения женщин, страдающих хроническим рецидивирующим циститом, с применением селективного агониста β_3 -адренорецепторов мирабегрона.

Методы. Проанализированы результаты лечения женщин с диагнозом «хронический рецидивирующий цистит» в урологической клинике Казанского государственного медицинского университета. Средний возраст больных составил $31,5 \pm 3,4$ года. Для оценки эффективности комплексного лечения женщины случайным образом были разделены на две группы — первую (30 пациенток), в которой больные на фоне антибактериальной терапии получали мирабегрон в дозе 50 мг 1 раз в сутки, и вторую контрольную группу (30 пациенток), в которой женщины получали только антибактериальную терапию с учётом чувствительности. Всем больным проводили ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы, уродинамические исследования с определением максимальной скорости потока мочи, средней скорости мочеиспускания, бактериологическое исследование мочи.

Результаты. Анализ результатов исследования показал более выраженное уменьшение количества мочеиспусканий в сутки (до 7 раз), снижение количества ургентных позывов у 82,6% пациенток первой группы по сравнению с 64% второй группы ($p < 0,05$). Комбинированная терапия сокращает сроки пребывания в стационаре в среднем на 4 дня по сравнению со второй группой (11,2 и 15 дней соответственно; $p < 0,05$). Контрольная цистоскопия на 15-й день лечения установила отсутствие изменений слизистой оболочки мочевого пузыря в первой группе у всех пациенток. В основной группе зарегистрировано более выраженное улучшение уродинамических показателей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Вывод. Селективный агонист β_3 -адренорецепторов мирабегрон, применяемый в комплексной терапии хронического рецидивирующего цистита, повышает эффективность лечения.

Ключевые слова хронический рецидивирующий цистит, мирабегрон, уродинамика.

Для цитирования: Саяпова Д.Р., Зубков А.Ю. Комбинированная терапия в комплексном лечении хронического рецидивирующего цистита. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 603–608. DOI: 10.17816/KMJ2020-603.

Combination therapy in the integrated treatment of recurrent chronic cystitis

D.R. Sayapova, A.Yu. Zubkov
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To assess the results of the integrated treatment of women with recurrent chronic cystitis using the selective β_3 -adrenoreceptor (AR) agonist, mirabegron.

Methods. The results of the treatment of women diagnosed with recurrent chronic cystitis in the urological clinic of KSMU were analyzed. The average age of patients was 31.5 ± 3.4 years. To assess the effectiveness of integrated treatment, women with recurrent chronic cystitis were randomly divided into two groups: the first group (30 patients) who received antibiotic therapy in combination with the drug mirabegron at a dose of 50 mg once a day and the second (control) group (30 patients), who received antibiotic therapy taking into account their susceptibility. All patients underwent ultrasonography of the genitourinary system, urodynamic studies with assessment of the maximum urinary flow, average urinary flow, bacterial urine cultures.

Results. Analysis of the research results showed a greater reduction in the number of urinations per day (up to

7 times) in the first group. The frequency of urinary urgency decreased in 82.6% of the first group patients compared to 64% of the second group ($p < 0.05$). In the combination therapy versus control groups, there was reduced hospital stay by an average of 4 days (11.2 vs 15 days; $p < 0.05$). On the 15th day of treatment, control cystoscopy revealed no changes in the bladder mucosa in all patients of the first group. Also, in the first group of patients, there was a greater improvement in urodynamic parameters compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion. The selective β_3 -AR agonist mirabegron used in the integrated treatment of recurrent chronic cystitis increases the effectiveness of the therapy.

Keywords: recurrent chronic cystitis, mirabegron, urodynamics.

For citation: Sayapova D.R., Zubkov A.Yu. Combination therapy in the integrated treatment of recurrent chronic cystitis. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 603–608. DOI: 10.17816/KMJ2020-603.

Актуальность. Хронический рецидивирующий цистит — серьёзная проблема, чаще встречающаяся у женщин, требующая длительного лечения и последующего динамического наблюдения с целью профилактики его рецидивирования. Инфекции мочевых путей остаются актуальной проблемой не только в связи с распространённостью и частыми рецидивами, но и по причине влияния на физическое здоровье и эмоциональную сферу жизни. Стандартное лечение хронического рецидивирующего цистита должно быть комплексным с учётом этиологии и патогенеза заболевания.

Приблизительно у 50% взрослых женщин в течение жизни хотя бы 1 раз возникали клинические проявления инфекции мочевыводящих путей [1]. У половины из них в последующие 6–12 мес развивалась рецидивирующая неосложнённая инфекция мочевыводящих путей. У 50% женщин рецидивы встречаются более 3 раз в год [2].

По данным National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, в медицинской практике США каждый год регистрируют 7 млн случаев инфекций мочевыводящих путей, причём более 2 млн больных с явлениями цистита госпитализируют [3]. В Великобритании 2,5 млн женщин отмечают признаки расстройства мочеиспускания. Причём более чем у 100 тыс. из них устанавливают рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей. В России у трети молодых женщин развивается клиническая картина рецидива в течение 6 мес, у 50% пациенток инфекция рецидивирует чаще 3 раз в год [3].

Важным аспектом является то обстоятельство, что хронический рецидивирующий цистит в большинстве случаев (до 40%) встречается у женщин работоспособного возраста (20–40 лет) [4,5] и в 50% случаев приводит к нарушению и утрате работоспособности [6,7], развитию неврозоподобного состояния, лишая их полноценного ночного сна и привычного образа жизни [8]. В связи с этим проблема имеет большую со-

циальную значимость. Всё это требует поиска новых эффективных методов лечения.

Для развития заболевания имеют значение возраст и пол пациентки [2]. В детородном возрасте патология встречается у 5% обследуемых, в климактерическом периоде — у 10–15%, в пожилом возрасте — у 15–20% пациенток [2]. Факторы риска в развитии симптомов заболеваний нижних мочевых путей — функциональные и анатомические нарушения, перенесённые в детском возрасте инфекции, частая смена сексуальных партнёров, нарушение уродинамики нижних мочевых путей, низкий уровень гигиены, использование контрацептивов, содержащих спермициды, сопутствующие гинекологические заболевания [2].

Предполагают, что в развитии симптомов большую роль играет потеря гликозаминогликанов слизистого слоя мочевого пузыря, что в свою очередь приводит к повышенной сократительной функции детрузора [9,10].

До настоящего времени нет единой тактики лечения расстройств мочеиспускания у больных, страдающих хроническим циститом [2]. По данным литературы, клинические проявления у женщин с хроническим циститом связаны с микроциркуляторными, морфологическими, уродинамическими нарушениями, увеличением уровня биологически активных веществ в моче, которые воздействуют на рецепторы мочевого пузыря. В результате возникает стойкая дизурия, поддерживаются воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря и его гиперактивность [11]. По этим причинам лечение хронического цистита должно быть комплексным с использованием различных групп препаратов. Средством, которое улучшает резервуарную функцию мочевого пузыря за счёт стимуляции β_3 -адренорецепторов, расположенных в его стенке, служит селективный агонист β_3 -адренорецепторов мирабегрон.

Цель настоящего исследования — изучение эффективности мирабегрона в комплексном

Таблица 1. Характеристика исходных показателей пациенток

Показатели	Первая группа, n=30	Вторая группа, n=30	p
Возраст пациенток, годы	32,3±3,9	30,9±2,8	0,1476
Длительность хронического цистита, годы	5 (4; 5,75)	5 (4; 6)	0,5903
Бактериурия до 10 ³ КОЕ/мл	16	15	≈1
Бактериурия свыше 10 ³ КОЕ/мл	14	15	≈1
Учащённое мочеиспускание до 18 раз в сутки	9	10	≈1
Учащённое мочеиспускание до 16 раз в сутки	21	20	≈1
Ургентные позывы до 30 раз в сутки	16	14	0,7963
Ургентные позывы до 26 раз в сутки	14	16	0,7963

Примечание: КОЕ — колониеобразующие единицы.

лечении пациенток с рецидивирующим хроническим циститом.

Материал и методы. В 2018–2019 гг. в урологической клинике Казанского государственного медицинского университета на стационарном лечении находились 60 пациенток с диагнозом «хронический рецидивирующий цистит», средний возраст которых составил 31,5±3,4 года. Пациентки поступили с жалобами на учащённое болезненное мочеиспускание малыми порциями, боли над лоном, дискомфорт в низу живота, императивные позывы на мочеиспускание. Все женщины страдали данным заболеванием в течение 3–7 лет.

Больные проходили стандартный алгоритм обследования:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- микробиологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибактериальным препаратам;
- биохимический анализ крови;
- ультразвуковое исследование органов мочеполовой системы;
- урофлоуметрия с определением объёма остаточной мочи;
- уродинамические исследования с оценкой максимальной скорости потока мочи, средней скорости мочеиспускания;

Таблица 2. Характеристика исходных данных по результатам цистоскопии

Данные цистоскопии	Первая группа, n=30	Вторая группа, n=30	p
Диффузная гиперемия	8	9	≈1
Отёчность слизистой оболочки	13	11	0,7921
Изменения в треугольнике Льега	18	16	0,7945
Трабекулярность слизистой оболочки	26	27	≈1

– заполнение дневников регистрации мочеиспускания в течение 3 сут;

– рентгенологические исследования по показаниям.

Критерии отбора пациенток для участия в клиническом исследовании: учащённое мочеиспускание более 10–15 раз в сутки, объём остаточной мочи не более 100 мл, болезненные мочеиспускания, императивные позывы к мочеиспусканию, подтверждённый диагноз «хронический рецидивирующий цистит» (более года), лейкоцитурия, наличие микробного возбудителя 10³ колониеобразующих единиц в 1 мл.

Критерии исключения: нейрогенный мочевой пузырь, опухоли и камни мочевого пузыря, лучевой цистит, беременность, применение в течение последних 3 мес препаратов, оказывающих влияние на симптомы хронического цистита, недержание мочи, декомпенсированный сахарный диабет, гинекологические заболевания.

Пациентки, соответствующие критериям включения, случайным образом разделены на две группы по 30 человек. Исследуемые группы сравнимы по возрасту, клинко-лабораторным данным, данным анамнеза, клиническим проявлениям; эти показатели были в обеих группах практически одинаковыми. Пациенткам первой группы был назначен мирабегрон в стандартной дозе 50 мг на фоне антибактериальной терапии с учётом чувствительности к антибактериальному препарату. Вторая группа — контрольная, в неё вошли 30 пациенток, которые получали антибактериальную терапию с учётом чувствительности выделенных микроорганизмов по данным бактериального посева мочи. Длительность наблюдения за участницами исследования составила 30 дней.

Сравнимость групп по исходным показателям представлена в табл. 1 и 2.

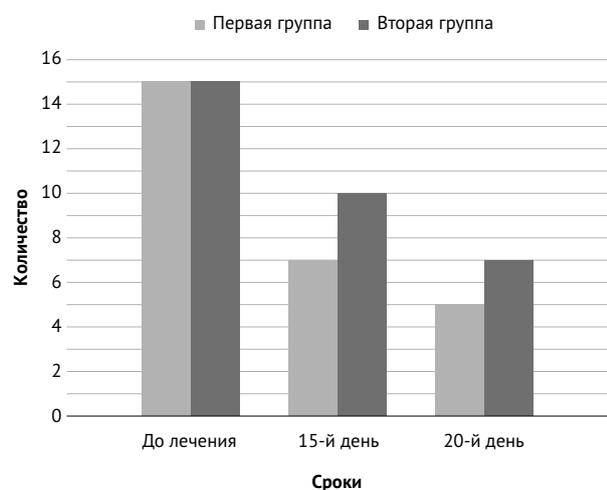


Рис. 1. Частота мочеиспусканий по данным дневников мочеиспусканий

Антибактериальную терапию проводили в течение 10 дней. Мирабегрон принимали по 50 мг 1 раз в сутки в течение 1 мес в качестве симптоматической терапии с целью уменьшения симптомов поражения нижних мочевых путей.

Эффективность проведённого лечения мирабегроном в первой группе в сравнении со второй группой оценивали на 15-й день и через 1 мес от начала лечения.

Сравнение количественных показателей проводили с использованием t-теста Уэлча, для качественных показателей применяли точный тест Фишера. Для оценки значимости статистических различий зависимых показателей использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Материалами исследования послужили данные, полученные в ходе лабораторных исследований пациенток.

Результаты и обсуждение. При поступлении в стационар у всех пациенток выявлена уропатогенная микрофлора (табл. 3).

Анализ данных, представленных в табл. 3, не выявил статистически значимых различий в структуре бактериальных возбудителей хронического рецидивирующего цистита среди пациенток исследуемых групп ($p=0,91$).

В процессе лечения у пациенток основной и контрольной групп зарегистрирована выраженная положительная динамика симптоматики. Однако у больных основной группы на фоне комбинированного лечения мирабегроном эти изменения были более выраженными ($p < 0,05$).

В группе комбинированной терапии на 15-й день лечения отмечено достоверное уменьшение количества мочеиспусканий до 7 раз в сутки у 27 (90%) пациенток основной группы и до

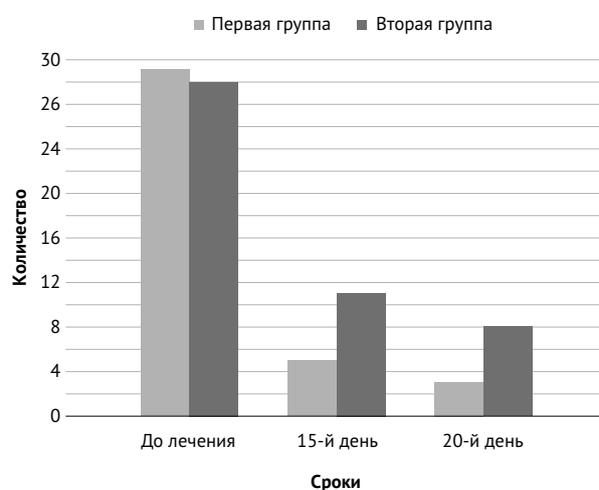


Рис. 2. Количество urgentных позывов по данным дневников мочеиспускания

Таблица 3. Основные бактериальные возбудители хронического рецидивирующего цистита по результатам бактериального посева до начала лечения (%)

Возбудитель	Первая группа, n=30	Вторая группа, n=30	p
<i>Escherichia coli</i>	75,1	74,2	0,91
<i>Proteus mirabilis</i>	5,8	4,7	0,91
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,1	7,8	0,91
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5,9	5,8	0,91
<i>Enterococcus spp.</i>	5,3	6,6	0,91
Другие	0,8	0,9	0,91

10 раз в сутки у 23 (76,6%) пациенток второй группы ($p < 0,05$). Зафиксировано снижение количества urgentных позывов до 5 раз в сутки у 25 (83,3%) пациенток первой группы и до 11 раз в сутки у 19 (63,3%) пациенток второй группы ($p < 0,05$) по данным дневников мочеиспускания.

Через 30 дней лечения отмечено уменьшение количества мочеиспусканий до 5 раз в сутки у 29 (96,6%) пациенток первой группы и до 7 раз в сутки у 28 (93,3%) пациенток второй группы. Зарегистрировано снижение количества urgentных позывов до 3 раз в сутки у 27 (90%) пациенток первой группы и до 8 раз в сутки у 24 (80%) пациенток второй группы по данным дневников мочеиспускания. Данные представлены на рис. 1 и 2.

Картина цистоскопии в первой и второй группах до лечения была характерна для хронического рецидивирующего цистита. В обеих группах преобладала диффузная гиперемия

Таблица 4. Динамика показателей урофлоуметрии в процессе лечения

Показатель	До лечения		15-й день		30-й день		P
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	
TQ, с	6,9±0,5	6,7±0,4	7,7±0,4	7,4±0,4	8,7±0,2	8,0±0,3	0,041
Q _{Max} , мл/с	37,3±0,5	37,5±0,6	35,2±0,4	35,9±0,5	30,1±0,1	33,2±0,3	0,038
V _{Comp} , мл	102,3±3,1	104,1±2,5	122,1±2,3	125,2±2,1	138,1±1,8	132,0±1,8	0,016

Примечание: TQ — время достижения максимальной скорости мочеиспускания; Q_{Max} — максимальная скорость мочеиспускания; V_{Comp} — объём выделенной мочи.

всей слизистой оболочки мочевого пузыря, а также выраженная отёчность с отложением фибриновых плёнок и зоны кровоизлияния в области треугольника Льега, трабекулярность слизистой оболочки мочевого пузыря.

Контрольная цистоскопия на 15-й день лечения выявила отсутствие изменений в первой группе у всех пациенток. Во второй группе у 6 (20%) оставалась трабекулярность слизистой оболочки мочевого пузыря, что свидетельствовало о сохранившемся повышенном тоне детрузора.

До лечения по данным ультразвукового исследования у 16 (53,3%) пациенток первой группы после мочеиспускания зафиксировано наличие остаточной мочи в объёме 65,7±0,2 мл, у больных второй группы остаточная моча в том же объёме выявлена у 18 (60%) пациенток.

Через 30 дней лечения лишь у 1 (3,3%) женщины в группе лечения мирабегроном обнаружено наличие остаточной мочи в объёме 58 мл. Во второй группе у 6 (19,3%) пациенток сохранялась остаточная моча в объёме 67,5±0,3 мл, что подтверждало наличие симптома нарушения мочеиспускания (p=0,0443).

Уродинамические исследования проводили с определением максимальной и средней скорости мочеиспускания. Динамическое наблюдение за пациентками на сроках 15 и 30 дней лечения показало улучшение уродинамики нижних мочевых путей. До лечения у всех пациенток отмечены повышенная максимальная скорость потока мочи, снижение объёма мочеиспускания и укорочение времени мочеиспускания. В процессе лечения увеличение продолжительности и объёма мочеиспусканий, снижение максимальной объёмной скорости потока мочи было более выражено в группе пациенток, которые принимали мирабегрон. Показатели скорости мочеиспускания первой и второй групп до и после лечения представлены в табл. 4.

Как показали результаты нашего исследования, комплексная терапия у пациенток первой

группы была более эффективной по сравнению с результатами во второй группе. Продолжительность пребывания в стационаре у первой группы сократилось на 4 дня по сравнению со второй группой (11,2 и 15 дней соответственно; p=0,005).

Полученные результаты подтверждают целесообразность включения мирабегрона в комплексную терапию хронического рецидивирующего цистита.

ВЫВОД

Препарат мирабегрон, применяемый в комплексной терапии, по данным нашего наблюдения повышает эффективность лечения хронического рецидивирующего цистита, улучшая уродинамические показатели, способствуя нормализации количества мочеиспусканий и исчезновению императивных позывов, уменьшению периода госпитализации.

Участие авторов. Д.Р.С. — руководитель работы, проводила исследование; А.Ю.З. отвечал за сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Abrams P., Cardozo J., Fall M. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. *Neurourol. and Urodyn.* 2002; 21; 167–168. DOI: 10.1002/nau.10052.
- Гаджиева Ж.К. *Нарушения мочеиспускания.* Под ред. Ю.Г. Аляева. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 176 с. [Gadzhieva Zh.K. *Narusheniya mocheispuskaniya.* (Urination disorders.) Pod red. Yu.G. Alyaeva. M.: GEOTAR-Media. 2010; 176 p. (In Russ.)]
- Урология. Российские клинические рекомендации.* Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкря. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015; 480 с. [Urologiya. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii.* (Urology. Russian clinical guidelines.) Ed. by Yu.G. Alyaeva, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkaryu. M.: GEOTAR-Media. 2015; 480 p. (In Russ.)]

4. Гяургиев Т.А., Кузьменко А.В., Вахтель В.М., Лукьянович П.А. Лечение больных хроническим рецидивирующим циститом в стадии обострения в комплексе с фототерапией с использованием аппарата «Светозар». *Системный анализ и управление в биомед. системах*. 2014; 13 (4): 821–824. [Gyaurgiev T.A., Kuzmenko A.V., Vachtel V.M., Lukyanovich P.A. Treatment of patients with chronic recurrent bacterial cystitis in the acute stage in combination with phototherapy using the apparatus “Svetozar”. *Sistemnyy analiz i upravlenie biomeditsinskikh sistemakh*. 2014; 13 (4): 821–824. (In Russ.)]
5. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Гаджиева З.Г. и др. Применение гиалуроновой кислоты в лечении хронического цистита. *Эффективн. фармакотерап.* 2011; (45): 8–11. [Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Gadzhieva Z.G. et al. The use of hyaluronic acid in the treatment of chronic cystitis. *Ehffektivnaya farmakoterapiya*. 2011; (45): 8–11. (In Russ.)]
6. Faxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis. Mon.* 2003; 9 (1): 53–70. DOI: 10.1067/mda.2003.7.
7. Синякова Л.А. Современные взгляды на антибактериальную терапию мочевых путей. Тактика ведения больных с рецидивирующим циститом. *Урология*. 2010; (3): 45–49. [Sinyakova L.A. Contemporary views on antibiotic therapy of the urinary tract. Management tactics for patients with recurrent cystitis. *Urologiya*. 2010; (3): 45–49. (In Russ.)]
8. Неймарк Б.А. Лечение стойкой дизурии у женщин. *Урология*. 2003; (3): 16–20. [Neimark B.A. Treatment of persistent dysuria in females. *Urologiya*. 2003; (3): 16–20. (In Russ.)]
9. Damiano R., Cicione A. The role of sodium hyaluronate and sodium chondroitin sulphate in the management of bladder disease. *Adv. Urol.* 2011; 3 (5): 223–232. DOI: 10.1177/1756287211418723.
10. Geppetti P., Nassini R., Materazzi S., Benemli S. The concept of neurogenic inflammation. *BJU Int.* 2008; 101 (suppl. 3): 2–6. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07493.x.
11. Tyagi P., Barclay D., Zamora R. et al. Urine cytokines suggest an inflammatory response in the overactive bladder a pilot study. *Jnt. Urol. Nephrol.* 2010; 42 (3): 629–635. DOI: 10.1007/s11255-009-9647-5.

Яркий алмаз в короне школы профессора В.С. Груздева. К 100-летию Казанской государственной медицинской академии и акушерско- гинекологической кафедры

Лев Александрович Козлов*, Никита Владимирович Яковлев

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Цель статьи — в связи со 100-летием Казанской государственной медицинской академии и кафедры акушерства и гинекологии показать выдающиеся научные достижения первого заведующего кафедрой, ученика профессора В.С. Груздева — профессора А.И. Тимофеева. Методы исследования — историко-литературное изучение первоисточников. В апреле 2020 г. исполнилось 100 лет Казанской медицинской академии (в прошлом Государственный институт для усовершенствования врачей). Организация работы акушерско-гинекологической кафедры и клиники легла на плечи ученика профессора В.С. Груздева — профессора Александра Игнатьевича Тимофеева. В статье отражены три ярких эпизода из его трудовой жизни, составивших славу казанской школе врачей акушеров-гинекологов. На протяжении XIX века учёные искали ответ на вопрос, из какой части яичника развивается жёлтое тело — из соединительной или эпителиальной. Профессор В.С. Груздев интуитивно предположил, что источником должны быть зернистые клетки фолликула. Его ученик А.И. Тимофеев тщательно выполненными гистологическими препаратами окончательно установил в 1913 г. происхождение жёлтого тела яичника человека из зернистых клеток и этим положил конец столетним научным спорам. Профессор А.И. Тимофеев в 1925 г. первым в СССР выполнил в Казани операцию под местной инфильтрационной анестезией. Его публикация результатов наблюдения в 1928 г. послужила началом дальнейшего изучения и внедрения местной инфильтрационной анестезии по методу профессора А.В. Вишневого тугим ползучим инфильтратом в акушерстве и гинекологии. На протяжении 30 лет этот метод обезболивания был главенствующим и уступил место только с развитием анестезиологии и реанимации. Вместе с учителем, профессором В.С. Груздевым, он в 1928 г. на 8-м Всесоюзном съезде акушеров-гинекологов проблемным докладом о кесаревом сечении «дал старт» широкому изучению операции кесарева сечения в СССР, итог которого был подведён в 1979 г. Одно только международное признание утверждения эпителиальной природы жёлтого тела яичника заслуживает памятника; школа казанских врачей акушеров-гинекологов чтит память выдающегося ученика профессора В.С. Груздева — А.И. Тимофеева.

Ключевые слова: жёлтое тело, кесарево сечение, местная анестезия.

Для цитирования: Козлов Л.А., Яковлев Н.В. Яркий алмаз в короне школы профессора В.С. Груздева. К 100-летию Казанской государственной медицинской академии и акушерско-гинекологической кафедры. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 609–616. DOI: 10.17816/KMJ2020-609.

The bright diamond in the crown of Professor Gruzdev scientific school for 100th anniversary of Kazan State Medical Academy and obstetrical-gynecological hospital

L.A. Kozlov, N.V. Yakovlev
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Because of the 100th anniversary of Kazan State Medical Academy and obstetrical-gynecological hospital, this article present outstanding scientific achievements of the first head of the department, Professor A.I. Timofeev, who was an apprentice to professor V.S. Gruzdev. Historical and literature study of primary materials was used as the

method of research. In April 2020, Kazan State Medical Academy (formerly the State Institute of Advanced Medical Training) celebrated its 100th anniversary. Organization of work of the gynecology-obstetrics department and hospital fell on the shoulders of Professor Alexander Ignatievich Timofeev, who was an apprentice to Professor V.S. Gruzdev. The article reflects three shining moments from his working life, which made the Kazan school of obstetricians and gynecologists famous. Throughout the 19th century, scientists were seeking to answer the question of corpus luteum originating: from the connective or epithelial tissues. Professor Gruzdev has suggested that the source needs to be granulosa cells. His student, Professor Timofeev, carefully performed histological preparations finally established in 1913 that granular cells are the genesis of the human corpus luteum originated, and bring these centennial scientific disputes to an end. In 1925, Professor Timofeev was the first in the USSR to perform surgery under local infiltration anesthesia in Kazan. His publication of the results of observation in 1928 was the beginning of the further study and implementation of local infiltration anesthesia by the method of Professor A.V. Vishnevsky (“creeping infiltration method”) in obstetrics and gynecology. For 30 years, this method of analgesia was dominant and gave way only with the development of anesthesiology and resuscitation. In 1928, he, together with professor Gruzdev, report on cesarean section at the 8th All-Union Congress of Obstetricians and Gynecologists “laid the foundation” for a wider study of Caesarean section in the USSR, the result of which was generalized in 1979. International recognition of the epithelial nature of the corpus luteum alone deserves a monument; the school of Kazan doctors of obstetrician-gynecologists honors the memory of the outstanding apprentice to professor V.S. Gruzdev — A.I. Timofeev.

Keywords: corpus luteum, cesarean section, local anesthesia.

For citation: Kozlov L.A., Yakovlev N.V. The bright diamond in the crown of Professor Gruzdev scientific school for 100th anniversary of Kazan State Medical Academy and obstetrical-gynecological hospital. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 609–616. DOI: 10.17816/KMJ2020-609.

За 38 лет работы в Казани (1900–1938) профессор В.С. Груздев создал научно-практическую школу врачей акушеров-гинекологов [1]. Первый состав её при жизни В.С. Груздева включал 58 учеников. Научную корону школы составили 18 докторов наук. Одним из ярких её алмазов был профессор А.И. Тимофеев. Он прожил короткую (48 лет) жизнь, оставив весьма заметный след во врачебной науке и практике. По свидетельству самого В.С. Груздева: *«В его лице Казанская акушерско-гинекологическая школа потеряла одного из виднейших своих представителей. Казанский университет и Казанский институт для усовершенствования врачей — одного из наиболее выдающихся профессоров, а пишущий эти строки — одного из талантливейших учеников, долголетнего незаменимого помощника и горячо любимого друга»* [2].

Александр Игнатьевич Тимофеев (рис. 1) родился 25 марта 1881 г. в семье служащего. Окончив с золотой медалью 2-ю казанскую гимназию, он затем в 1904 г. с отличием завершил учёбу в Императорском Казанском университете. В студенческие годы увлекался гистологическими исследованиями. Это было замечено В.С. Груздевым, и через 5 лет практической работы он в 1909 г. принял молодого врача на кафедру сначала сверхштатным ординатором, а затем штатным лаборантом. Ученик не подвёл учителя.

Работая лаборантом, А.И. Тимофеев приложил много усилий по оформлению в кли-



Рис. 1. Профессор А.И. Тимофеев

нике для педагогических целей прекрасного патологоанатомического музея. В благодарность директор клиники профессор В.С. Груздев собственными руками вывесил в музей портрет своего помощника. Стараниями сотрудников кафедры этот музей сохранён до настоящего времени, пополняется и продолжает использоваться при проведении лекций и практических занятий.

Кроме этого, за 4 года работы лаборантом А.И. Тимофеев выполнил и опубликовал несколько научных работ. Одна из них — его докторская диссертация. Успешная работа способствовала его переводу в 1915 г. на должность ассистента кафедры. В 1916 г. ему присвоено звание приват-доцента.

Непростые годы гражданской войны вынудили его переехать в Томск, где он, работая на кафедре акушерства и гинекологии под руководством другого ученика В.С. Груздева —

профессора Н.И. Горизонтова, получает звание доцента. При первой возможности он возвращается в родную Казань к В.С. Груздеву в клинику. Получает звание профессора, заведует акушерским отделением клиники и читает студентам курс акушерства. В 1920 г. при основании Государственного института для усовершенствования врачей (ГИДУВа) профессор А.И. Тимофеев возглавляет акушерско-гинекологическую клинику [3] и успешно руководит ею до дня своей трагической смерти 28 августа 1929 г. Нами поставлена цель осветить некоторые эпизоды его жизни, оставившие яркий след в акушерстве и гинекологии.

Эпизод первый. Начало рассказа уходит в XVII век. Из истории медицины известно, что в 1678 г. Рене Грааф обнаружил у беременных животных в яичниках образование жёлтого цвета. В 1786 г. Мальпиги заметил, что эти образования могут возникать в яичниках вне беременности, и ввёл в литературу понятие «жёлтое тело». В 1827 г. Бэр высказал предположение о соединительной природе жёлтого тела. В 1842 г. Бишофф обосновал взгляд на его эпителиальное происхождение. С тех пор учёный мир искал ответ на вопрос, из какой части яичника исходит жёлтое тело — из соединительнотканной (*theca interna*) или эпителиальной (*theca folliculi*).

В.С. Груздев заинтересовался этим вопросом ещё в стенах военно-медицинской академии. Один из учителей В.С. Груздева, профессор К.Ф. Славянский, в 1870 г. в публикации «К нормальной и патологической гистологии граафова пузырька» писал: «*Наши исследования привели нас к тому убеждению, что при образовании жёлтого тела играет роль только грануляционный слой стенки фолликула*». Несомненно, В.С. Груздев знал это утверждение учителя. В казанском периоде работы интерес у В.С. Груздева к изучению жёлтого тела возрос.

В первые годы пребывания в Казани В.С. Груздев опубликовал две научные работы. В статье «К патологии жёлтых тел яичника» [4] он писал: «*До сих пор ещё составляет загадку физиологическая роль этих образований, до сих пор исследователи не пришли к соглашению относительно их генеза, до сих пор едва затронуты в науке вопросы об их значении в патологии женских болезней*» (выделено нами). Этим высказыванием он определил направления, по которым следовало изучать жёлтое тело.

В 1905 г. на основании анализа клинического наблюдения выпадения жёлтого тела В.С. Груздев пришёл к предположению о возможном развитии жёлтого тела из зернистых



Рис. 2. Обложка диссертации А.И. Тимофеева

клеток яичника. Касаясь наблюдаемого им выпадения жёлтого тела, он писал [5]: «*...не лишён интереса описанный мною случай и с точки зрения генеза жёлтых тел у человека ... в самом деле, если бы (выделено нами) жёлтое тело развивалось из яичниковой стромы, к которой в сущности принадлежит *theca interna*, то, конечно, оно должно было бы находиться в такой интимной связи со стромой, что случаи, подобные только что описанному, были бы невозможны*».

Вот оно гениальное: «**Если бы!**» За этим логично следовало предположение: раз жёлтое тело можно легко отделить от стенки яичника, то оно происходит из участка, рыхло связанного с ним, а это не что иное, как зернистые клетки, выстилающие внутреннюю поверхность фолликула яичника.

Окончательную точку в завершении многолетнего спора поставил ученик профессора В.С. Груздева — А.И. Тимофеев. Молодой, энергичный, высококвалифицированный специалист и великолепный гистолог, он в 1913 г. защитил докторскую диссертацию «О развитии жёлтого тела яичника человека» (рис. 2).

К моменту начала его научной работы существовало утверждение Леопольда (1877), что овуляция, а следовательно, и образование жёлтого тела, по времени совпадает с менструацией. Однако в начале XX века появилось утверждение Френкеля (1904) о том, что образование свежих жёлтых тел соответствует межменструальному промежутку. Изучив многочисленные источники, А.И. Тимофеев пришёл к заключению, что «*На основании новейших литературных данных мы должны ожидать встретить ранние стадии жёлтого тела не во время менструации, а в промежутке между двумя менструациями, чаще во второй половине*» (О развитии жёлтого тела яичника человека, 1913).

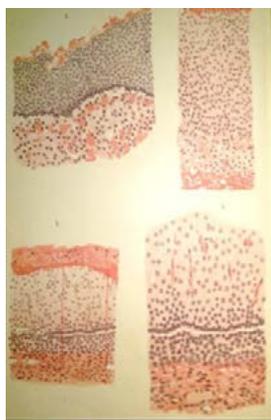


Рис. 3. Из диссертации А.И. Тимофеева

Вот ещё одно гениальное (!) «... мы должны ожидать ...», которое и послужило отправной точкой для кропотливого отбора фактического материала. Дальнейшее было делом техники. 53 яичника, полученных во время гинекологических операций, не связанных с патологией яичников, были распределены в зависимости от дней менструального цикла и подвергнуты тщательному морфологическому изучению. В итоге А.И. Тимофеев с полной уверенностью установил, что «в большинстве случаев овуляция и образование жёлтого тела имеет место перед наступлением менструации, при том, по-видимому, не ранее чем через 11 дней после начала последних регул» (там же).

Сегодня обнаруженному факту никто не удивится, но в то время это было смелое новаторское утверждение, полностью подтверждённое последующим развитием гинекологической эндокринологии.

Установив начало образования жёлтого тела, он выяснил источник его развития, которым была *membrana granulosa*. По мнению А.И. Тимофеева: «Фолликулярный эпителий ни в зрелом, ни в только что лопнувшем фолликуле не обнаруживает никаких признаков гибели, наоборот, в клетках его встречаются митозы; в ранней стадии жёлтого тела мне ... удалось подметить переход клеток *membranae granulosaе* в лютеиновые клетки жёлтого тела» (там же). Это заключение Александр Игнатьевич подкрепляет прекрасными рисунками с гистологических препаратов, приложенных к работе (рис. 3).

Диссертация А.И. Тимофеева стала результатом законченного и окончательного исследования, установившего происхождение жёлтого тела. С тех пор никто не спорит, из какой части яичника развивается жёлтое тело, а лишь ссылаются на работу талантливого ученика

профессора В.С. Груздева. За это исследование А.И. Тимофеев получил научную степень доктора медицины и учёное звание профессора. Блестящая по форме и содержанию диссертация — поистине исследование, достойное памятника!

Следует также сказать, что при выполнении исследований А.И. Тимофеев как бы «попутно» заметил и описал «факты», представляющие интерес для последующей работы. Так, на вопрос, в какой стадии развития должно находиться жёлтое тело в момент менструации, он ответил «...вероятнее всего, в той стадии, когда процессы прогрессивного характера уже закончились, а процессы обратной метаморфозы ещё едва начинаются». И ещё «...в некоторых случаях жёлтое тело не исчезает ко времени следующей менструации, так что в яичниках может оказаться сразу два жёлтых тела различного возраста». А также «...овуляция может быть и двойной, так что в яичниках можно встретить два жёлтых тела одного и того же возраста». И ещё «Иногда овуляция может, по-видимому, протекать и без менструации».

По вышесказанному Александр Иванович писал: «Коснувшись вопроса об отношении жёлтого тела к менструации, мы уклонились от прямой своей задачи, но это необходимо было сделать ввиду того, что вопрос этот за последнее время представляется особенно интересным и важным» (О развитии жёлтого тела яичника человека, 1913).

А важность состояла в том, что результаты его исследования, подтверждающие теорию Френкеля и дающие чёткое представление о стадиях развития жёлтого тела, послужили основой дальнейших наблюдений и рассуждений. В лекции «Физиологическая роль жёлтого тела яичника» (1917) он раскрыл физиологическую сущность жёлтого тела, обосновав шесть его функций.

– Первое утверждение гласит, что менструальная функция матки протекает в зависимости от развития жёлтого тела.

– Вторая важная функция жёлтого тела состоит в подготовке слизистой оболочки матки к восприятию оолютозного яйца.

– Третья — в обеспечении прикрепления оолютозного яйца в матке и его дальнейшем развитии в начальном времени беременности.

– Четвёртая — в задерживании овуляции и удлинении продолжительности полового цикла.

– Пятая — во влиянии жёлтого тела на другие органы женщины, в частности на молочные

железы, в способствовании их окончательного развития.

– Шестая функция А.И. Тимофеевым обозначена лишь вкратце. Она предполагает связь жёлтого тела с другими железами внутренней секреции (гипофизом, надпочечниками, щитовидной железой). Он писал, что связь между жёлтым телом и другими железами внутренней секреции *«...вероятно, существует, но вопрос этот ещё так мало разработан, что здесь можно указать на отрывочные наблюдения, сделанные отдельными авторами...»*.

Эту мысль своего ученика полностью разделял профессор В.С. Груздев, выражая в руководстве «Курс акушерства и женских болезней» (1922) свой интерес: *«...в каких взаимоотношениях находится яичник и продуцируемые им гормоны к некоторым другим эндокринным железам, а именно грудной, щитовидной, мозговому придатку и надпочечникам... главным образом их влияние на половую сферу»*.

Предположение о связи яичников с другими эндокринными железами получило дальнейшее развитие в исследованиях (1936–1948) другого ученика профессора В.С. Груздева — доцента Г.М. Шарафутдинова. В послевоенные годы он, продолжая исследования, в 1957 г. выступил с сообщением «Внутрисекреторное развитие передней доли гипофиза (ПДГ) при естественно наступающем и искусственно вызванном половом развитии организма». В 1958 г. им была оформлена рукопись докторской диссертации «Внутрисекреторно-морфологическое развитие передней доли гипофиза, щитовидной железы и яичников при естественно и искусственно вызванном половом созревании организма». К сожалению, защита её не состоялась из-за тяжёлой болезни и смерти автора. Рядом с ним вопросы эндокринологии в акушерстве и гинекологии разрабатывали Ю.А. Лейбчик, В.С. Кандаратский, И.В. Данилов, А.В. Алимбек, Х.Х. Мещеров. Подробности любознательный читатель может найти в нашей книге «Вопросы акушерско-гинекологической эндокринологии в трудах проф. В.С. Груздева и его школы» (Казань, 2019).

Завершает лекцию А.И. Тимофеев поистине философским изречением: *«...жёлтое тело, как железа с внутренней секрецией, является агентом, под влиянием которого для целей размножения основные импульсы жизни организма направляются по пути усиления ассимиляции и синтеза и сокращения личных жизнепроявлений. Не интересы отдельной особи, а интересы рода ставятся на первый план под влиянием этого агента»*.

Эпизод второй. Акушерско-гинекологическая клиника территориально соседствовала с хирургической клиникой, в которой творил чудеса волшебник-хирург А.В. Вишневский. Им была разработана местная инфильтрационная анестезия (МИА) тугим ползучим инфильтратом, составившая целую эпоху в анестезиологии. Вполне естественным было применить этот вид обезболивания и акушерам-гинекологам. Пионером в этом стал профессор А.И. Тимофеев.

В 1928 г. он публикует [6] свой первый опыт в этом направлении, информируя, что в 1925 г. им, первым в СССР, начато использование МИА по методу А.В. Вишневского при гинекологических операциях. В статье он пишет *«Резюмируя полученные нами данные, мы должны подчеркнуть, что местная инфильтрационная анестезия, за которой, к сожалению, установилась репутация метода, почти непригодного для гинекологических чревосечений, уже с первых шагов её применения дала нам ободряющие результаты, а установлением определённой техники позволяет более чем 70% (выделено нами) всех лапаротомий производить без общего наркоза, даже в условиях нашей преподавательской деятельности. Достигнутые нами результаты побуждают нас горячо рекомендовать применение этого незаменимого для целого ряда операций обезболивания... к настоящему практическому применению инфильтрационной анестезии, не боясь интоксикации от больших количеств употребляемых при этом растворов»*.

К сожалению, трагическая гибель прервала клинические исследования самого А.И. Тимофеева. Однако актуальность темы была настолько важна, а мнение первопроходца о том, что МИА по методу А.В. Вишневского должна получить широкое распространение, было так велико, что изучение МИА с успехом продолжили (1933–1953) его соратники И.Ф. Козлов, В.В. Дьяконов, И.С. Колбасов, П.В. Маненков, а Н.В. Андресен защитил кандидатскую диссертацию (1953).

В соответствии с народной мудростью, «семена» профессора А.И. Тимофеева нашли «плодородную почву». На протяжении 30 лет сотрудники двух казанских акушерско-гинекологических клиник интенсивно продвигали МИА в практику. В процессе разработки техники анестезии по В.А. Вишневскому для каждой гинекологической операции была выработана определённая схема технических моментов анестезии, усовершенствовано её инструментальное оснащение и расширен круг её применения. В 1953 г. 95,8% всех брюшностеночных опера-

ций выполняли под МИА, так как ею владели не только опытные врачи со стажем, но и молодые врачи. Особую важность представляла разработка и внедрение МИА при акушерских операциях. Наблюдения показали её практическую эффективность и безопасность для матери и плода при всех акушерских операциях, в том числе и при кесаревом сечении (КС) (см. ниже третий эпизод).

До 1932 г. для анестезии применяли рекомендованный профессором А.В. Вишневым набор шприцев и игл различного размера и длины, что требовало много лишних движений, затягивалась продолжительность операции. Для устранения этого недостатка профессор А.И. Тимофеев ещё в 1927–1928 гг. пытался сконструировать аппарат для непрерывного введения раствора в ткани под повышенным давлением. В 1932 г. П.В. Маненков предложил свой вариант шприца непрерывного действия. В дальнейшем использовали шприцы непрерывного действия Б.Ф. Сметанина и К.С. Фаттахова. А для целей санитарной авиации врач хирургической клиники им. А.В. Вишневого Б.М. Титов сконструировал устройство, сочетающее в себе шприц с баллоном, заполненным под давлением газа новокаином (кандидатская диссертация, 1966).

Применение шприцев непрерывного действия позволило почти в 2 раза сократить продолжительность операций под МИА. Значительно снизились послеоперационные осложнения, в 2 раза уменьшилась послеоперационная смертность. Все подробности любознательный читатель найдёт в монографии [7], написанной специально для практического врача, и в подробном обзоре профессора Л.С. Персианинова в его монографии [8].

Эпизод третий. В XIX веке в России КС выполняли редко. В.М. Михайлов в 1895 г. в диссертации «Средние русские акушерские итоги за 50 лет (1840–1890)» сообщил, что КС было сделано всего 42 женщинам. Профессор Н.И. Побединский в 1913 г. в актовом речи «Успехи кесарского сечения в России за последние 25 лет» сообщил, что на границе XIX и XX веков в России благодаря успехам антисептики и асептики было сделано уже 445 КС. Профессор В.С. Груздев, как всегда, был весьма осторожен и, сделав своё первое КС 3 марта 1901 г., не торопился делать выводы. Из отчётов клиники мы узнаём, что за первые 15 лет работы в Казани им было сделано всего 8 (частота применения 0,2%) операций КС.

Время шло, и в конце концов созрела необходимость всестороннего обсуждения этой



Рис. 4. 1928 г. Казанская делегация 8-го Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов. Сидят (слева направо): И.Ф. Козлов, А.И. Тимофеев, В.С. Груздев, П.В. Занченко, М.С. Малиновский. Стоят (слева направо): Б.С. Тарло, В.С. Левин, Н.А. Подзоров, А.И. Вылегжанин, Бессонов

операции. В 1928 г. в Киеве состоялся 8-й Всесоюзный съезд акушеров-гинекологов, в программу которого было включено обсуждение операции КС. Казанская делегация представлена на рис. 4.

Программный доклад «К современному положению вопроса об абдоминальном кесарском сечении» [9] поручено было сделать казанским профессорам В.С. Груздеву и А.И. Тимофееву. К этому времени в двух клиниках Казани были сделаны и тщательно проанализированы 59 (частота применения 1,57%) операций КС. Все подробности любознательный читатель почерпнёт из нашей книги «История развития операции кесарево сечение в Казани» (2017, второе издание). Здесь мы лишь отметим, что основные положения, высказанные докладчиками, были подробно обсуждены в 11 содокладах и 29 выступлениях в прениях и утверждены в резолюции съезда. Приведём их по оригиналу без сокращения:

«1) Признавая вполне желательным расширение круга применения абдоминального кесарского сечения, мы всё же считаем необходимым возможно точно установить как показания, так и условия для этой операции, и строго придерживаться в практике этих показаний и условий.

2) В интересах как матери, так и особенно ребёнка, желательно производить эту операцию не под общим ингаляционным наркозом, а под местной инфильтрационной анестезией.

3) Выбор между различными техническими модификациями кесарского сечения должен зависеть от индивидуальных особенностей каждого данного случая, причём, однако, для главной массы случаев наиболее подходящей модификацией надо считать трансперито-

неальное низкое, ретровезикальное кесарское сечение».

Таким образом, к исходу третьего десятилетия XX века программные докладчики профессора В.С. Груздева и А.И. Тимофеева на основании изучения соответствующей литературы и тщательного анализа своего опыта высказались за то, что КС заслуживает более широкого применения, при дальнейшей выработке показаний, условий и обязательном (!) их соблюдении при выполнении. Они считали, что лучшей техникой следует признать трансперитонеальное ретровезикальное (с поперечным разрезом матки) КС, и предлагали внедрить с целью обезболивания МИА.

Итак, в 1928 г., как говорится, «с лёгкой руки» казанских профессоров В.С. Груздева и А.И. Тимофеева, был дан старт дальнейшему изучению КС. Последующие 50 лет эта операция, говоря образно, «шествовала по стране гигантскими шагами». В 1954–1956 гг. журнал «Акушерство и гинекология» провёл оживлённую дискуссию по этому вопросу. В 1979 г. в Оренбурге на Объединённом пленуме Всесоюзного и Всероссийского обществ акушеров-гинекологов был подведён многолетний итог выполнения и изучения операции КС в стране.

Из «Трудов...» 8-го съезда явствует, что к 1928 г. в СССР было выполнено чуть более 1000 КС. А из «Тезисов...» Оренбургского пленума узнаём, что за прошедшие 50 лет было выполнено уже 29 417 КС, то есть почти в 30 раз больше. **Все три вывода** программного доклада профессоров В.С. Груздева и А.И. Тимофеева, озвученные 8-му Всесоюзному съезду акушеров-гинекологов в 1928 г., получили подробнейшее изучение на Оренбургском пленуме. Через 50 лет после 8-го съезда были обстоятельно обсуждены показания и подтверждены условия выполнения КС. Одобрено и рекомендовано широкое внедрение «низкого» КС. В заглавном докладе профессоров Г.М. Савельевой, В.Н. Серова и В.И. Кулакова убедительно прозвучало: *«Большое значение для исхода оперативного вмешательства имеет техника кесарева сечения. При этом методом выбора должно быть рассечение матки в нижнем сегменте».* Однако было изменено отношение к обезболиванию при КС. Благодаря новой отрасли медицины — анестезиологии и реанимации, вооружённой специальной аппаратурой и лекарственными препаратами, — стало возможным и более эффективным, чем МИА, общее и регионарное обезболивание.

Эпилог. Казанские врачи акушеры-гинекологи в трёх поколениях школы профессора

В.С. Груздева помнят профессора Александра Игнатьевича Тимофеева.

П.В. Маненков (представитель первого состава школы) в ранние годы работы ассистентом у профессора В.С. Груздева имел счастье общаться с А.И. Тимофеевым. Будучи в статусе профессора и интенсивно изучая МИА, он публикует в 1958 г. о нём статью во втором номере журнала «Акушерство и гинекология».

Во второй половине XX века рождение новой медицинской специальности анестезиологии и реанимации отодвинуло на второй план МИА, но память о её успехах, особенно в годы Великой Отечественной войны, была жива. В декабре 1974 г. в Казани состоялась научно-практическая конференция «Развитие идей А.В. Вишневского в хирургии и обезболивании», посвящённая 100-летию со дня рождения академика Академии медицинских наук СССР, профессора А.В. Вишневского. Профессор Л.А. Козлов (представитель второго состава школы) в докладе «Местная инфильтрационная анестезия по А.В. Вишневскому при акушерских и гинекологических операциях» изложил опыт казанских врачей, подчёркнув приоритет А.И. Тимофеева.

И ещё к памяти казанских акушеров-гинекологов о профессоре А.И. Тимофееве. 19 марта 1981 г. состоялось Юбилейное заседание Казанского общества акушеров-гинекологов, посвящённое 100-летию со дня рождения профессора А.И. Тимофеева. Заслушано два доклада:

– доцент кафедры акушерства и гинекологии ГИДУВа, кандидат медицинских наук Ф.М. Сабиров (представитель третьего состава школы) в докладе «Памяти профессора Александра Игнатьевича Тимофеева» обстоятельно рассказал о научно-практической деятельности А.И. Тимофеева, подчёркнув его значение, как основателя 1-й акушерско-гинекологической клиники ГИДУВа (машинописный текст доклада приложен к протоколу заседания, экземпляр хранится в архиве Л.А. Козлова);

– заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 Казанского государственного медицинского института, профессор Л.А. Козлов в докладе «У истоков отечественной акушерско-гинекологической эндокринологии» кратко изложил итоги научных работ профессора В.С. Груздева и его учеников в этом направлении, остановив основное внимание на диссертации А.И. Тимофеева «О развитии жёлтого тела (*corpus luteum*) яичника человека».

Память о профессоре А.И. Тимофееве получила оживление в XXI веке. Один из авторов настоящего очерка, Н.В. Яковлев (представитель

третьего состава школы) провёл подробный анализ диссертации А.И. Тимофеева и сделал на научной конференции «Медицинская профессура Российской империи» (М., 2004) сообщение «Роль профессора А.И. Тимофеева в открытии генеза и функции жёлтого тела».

В завершение необходимо отметить, что Казанским государственным медицинским университетом, Казанской государственной медицинской академией и Министерством здравоохранения РТ ежегодно проводится акция «Мы помним» с посещением захоронений медицинских работников. 8 июня 2019 г. на Арском кладбище у могилы профессора А.И. Тимофеева состоялся обмен мнениями о его заслугах.

Народная мудрость гласит: «Жив человек, пока о нём помнят!»

Участие авторов. Л.А.К. и Н.В.Я. проводили исследования; Л.А.К. — руководитель работы.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов Л.А., Яковлев Н.В. *Профессор В.С. Груздев и его школа*. Казань: Казанский ГМУ. 2020; 440 с. [Kozlov L.A., Yakovlev N.V. *Professor V.S. Gruzdev i ego shkola*. (Professor V.S. Gruzdev and his school.) Kazan': Kazanskiy GMU. 2020; 440 p. (In Russ.)]
2. Груздев В.С. Памяти профессора Александра Игнатъевича Тимофеева. *Ж. акушерства и женских болезней*. 1929; 40 (7–8): 10–14. [Gruzdev V.S. In memory of Professor Alexandr Ignatievich Timofeev. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 1929; 40 (7–8): 10–14. (In Russ.)]
3. Мастбаум М.И., Эпштейн Т.Д. *Из истории одного советского вуза (к 15-летию ГИДУВа)*. Казань. 1935; 64 с. [Mastbaum M.I., Epshteyn T.D. *Iz istorii odnogo sovetskogo vuza (k 15-letiyu GIDUVa)*. (From the history of a Soviet university (to the 15th anniversary of GIDUV).) Kazan'. 1935; 64 p. (In Russ.)]
4. Груздев В.С. К патологии жёлтых тел яичника. Отдельный оттиск. *Русский архив патологии*. 1902; 14 с. [Gruzdev V.S. Pathology of the corpus luteum. Offprint. *Russkiy arkhiv patologii*. 1902; 14 p. (In Russ.)]
5. Груздев В.С. К вопросу о кистах жёлтых тел яичника. *Ж. акушерства и женских болезней*. 1905; (3): 1–48. [Gruzdev V.S. Ovarian cysts. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 1905; (3): 1–48.]
6. Тимофеев А.И. Опыт применения местной инфильтрационной анестезии при гинекологических операциях. *Казанский мед. ж.* 1928; (10): 1013–1023. [Timofeev A.I. The experience of using local infiltration anesthesia in gynecological operations. *Kazan Medical Journal*. 1928; (10): 1013–1023. (In Russ.)]
7. Маненков П.В., Андресен Н.В. *Наша техника местной инфильтрационной анестезии при акушерско-гинекологических операциях*. Казань: Татиздат. 1956; 72 с. [Manenkov P.V., Andrezhen N.V. *Nasha tekhnika mestnoy infil'tratsionnoy anestezii pri akushersko-ginekologicheskikh operatsiyakh*. (Our technique of local infiltration anesthesia for obstetric and gynecological operations.) Kazan': Tatizdat. 1956; 72 p. (In Russ.)]
8. Персианинов Л.С. *Местная анестезия по Вишневному при акушерских и гинекологических операциях*. М.: Госиздат «Медгиз». 1955; 198 с. [Persianinov L.S. *Mestnaya anesteziya po Vishnevskomu pri akusherskikh i ginekologicheskikh operatsiyakh*. (Local anesthesia according to Vishnevsky during obstetric and gynecological operations.) M.: Gosizdat "Medgiz". 1955; 198 p. (In Russ.)]
9. Груздев В.С., Тимофеев А.И. К современному положению вопроса об абдоминальном кесарском сечении. *Казанский мед. ж.* 1928; (8): 746–756. [Gruzdev V.S., Timofeev A.I. To the current status of abdominal Caesar section. *Kazan Medical Journal*. 1928; (8): 746–756. (In Russ.)]

К вопросу С.С. Зимницкого о происхождении гигантского зубца *T* после желудочковой экстрасистолы на электрокардиограмме

Владимир Николаевич Ослопов, Юлиана Сергеевна Мишанина*

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Изучение жизни, врачебной и научной деятельности выдающегося отечественного учёного С.С. Зимницкого всегда вызывает и будет вызывать большой интерес. Многогранность его таланта как учёного продолжает поражать. Многие остающиеся актуальными и на сегодняшний день вопросы, которые поднимал С.С. Зимницкий, до конца не решены и в XXI веке. Без ответа остался и известный вопрос, заданный уже тяжело больным С.С. Зимницким другому выдающемуся отечественному учёному, светочу русской физиологической науки — А.Ф. Самойлову. Этот вопрос касался происхождения гигантского положительного зубца *T* в первом после желудочковой экстрасистолы комплексе на электрокардиограмме. Вопрос остался без ответа. Мы полагаем, что это было связано с тем, что к концу 20-х годов XX века (С.С. Зимницкий умер в 1927 г.) ещё не были понятны тонкие механизмы протекания процессов реполяризации в миокарде, как в здоровом, так и в больном. В статье изложена наша оригинальная точка зрения на генез такого зубца *T* у С.С. Зимницкого. Полагаем, что вполне возможна научная дискуссия по этому вопросу. Несомненно, что как сама жизнь, так и творчество С.С. Зимницкого всегда привлекали и будут привлекать внимание как историков медицины, так и практических врачей, и учёных, и пытливых студентов.

Ключевые слова: ответ С.С. Зимницкому, субэндокардиальная ишемия миокарда, желудочковая экстрасистола, полная компенсаторная пауза, гигантский положительный зубец *T*.

Для цитирования: Ослопов В.Н., Мишанина Ю.С. К вопросу С.С. Зимницкого о происхождении гигантского зубца *T* после желудочковой экстрасистолы на электрокардиограмме. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 617–621. DOI: 10.17816/KMJ2020-617.

To the question of S.S. Zimnitsky on the origin of the giant *T* wave after ventricular extrasystole on an electrocardiogram

V.N. Oslopov, Yu.S. Mishanina
Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

The study of life, medical and scientific activities of the outstanding domestic scientist S.S. Zimnitsky always causes and will cause great interest. The versatility of his talent as a scientist continues to amaze. Many of the issues that remain relevant today raised by S.S. Zimnitsky, not fully resolved in the XXI century. There were no answers to the well-known question asked by the seriously ill S.S. Zimnitsky to another prominent Russian scientist, the beacon of Russian physiological science — A.F. Samoilov. This question concerned the origin of the giant positive *T* wave in the first *QRS* complex after the ventricular extrasystole on the electrocardiogram. The question remained unanswered. We believe that this was because by the end of the 20s of the XX century (S.S. Zimnitsky died in 1927), the delicate mechanisms of repolarization processes were not able to understand, in both healthy and diseased myocardium. The article sets forth our original point of view on the genesis of such a *T* wave in S.S. Zimnitsky. We believe that a scientific discussion on this issue is quite possible. There is no doubt that both life and scientific activities of S.S. Zimnitsky has always attracted and will attract the attention of both medical historians and practical doctors, scientists and inquisitive students.

Keywords: answer to S.S. Zimnitsky, subendocardial myocardial ischemia, ventricular extrasystole, full compensatory pause, positive “giant” *T* wave.

For citation: Oslopov V.N., Mishanina Yu.S. To the question of S.S. Zimnitsky on the origin of the giant *T* wave after ventricular extrasystole on an electrocardiogram. *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (4): 617–621. DOI: 10.17816/KMJ2020-617.

Семён Семёнович Зимницкий (24.12.1873–10.12.1927) — выдающийся отечественный учёный, получивший мировое признание, создавший направление функциональной диагностики в медицине, сказавший своё весомое слово в нефрологии (проба Зимницкого), гастроэнтерологии, а также в кардиологии, пульмонологии, клинике инфекционных заболеваний, военно-полевой терапии.

20 последних самых творческих лет жизни — с 1907 по 1927 гг. — С.С. Зимницкий работал в Казани, основав Казанский клинический институт (Государственный институт для усовершенствования врачей) и создав кафедру пропедевтики внутренних болезней Казанского университета.

С.С. Зимницкий прожил яркую, но, к сожалению, короткую жизнь, скончавшись в полном расцвете творческих сил 10 декабря 1927 г. в возрасте 54 лет от инфаркта миокарда (тромбоза левой коронарной артерии).

С.С. Зимницкий дважды переносил сыпной тиф, осложнившийся поражением аорты и её клапанов. В 1925 г. он описывал результаты самонаблюдения в статье о грудной жабе [1].

«Я сам перенёс два года тому назад нечто подобное. Вечером после плотного обеда с приятелями и весёлой пирушки у меня сразу появилась сильная боль под лопаткой и в области сердца, сильная слабость и страх смерти. Сердце замирало, ощущались перебои экстрастолического происхождения (...обычно перебои были через чётное число).

...Шли месяцы, это явление сгладилось, но оставались постоянные ангинозные боли при ходьбе, волнении и даже при покойном состоянии. Надо думать, что у меня произошла неполная закупорка какой-либо веточки левой коронарной артерии, и получилась местная ишемия и недостаточное питание сердечной мышцы, от чего и создалась *claudicatio intermittens cordis* — припадок грудной жабы.

Имеющаяся у меня *inss. v.v. aortae et dilatatio aortae* как следствие и осложнение тяжёлого повторно перенесённого мной сыпного тифа с рядом осложнений (пролежал в постели с 7.X.1919 по 28.V.1920 и ходил на костылях затем ещё около полугода) поддерживают и ночные эти припадки.

...Боли держались долго, целый месяц я был прикован к постели, ощущал сильную сла-

бость, не мог есть, появились сильные отёки на ногах, временами были приступы удушья. Через три месяца я попросил уважаемого профессора А.Ф. Самойлова снять мне электрокардиограмму (ЭКГ)¹.

...На электрокардиограмме временами ясно выступали желудочковые экстрасистолы (со стороны левого желудочка). Особенно был интересен *T*, он был резко увеличен как в длину, так и в высоту всякий раз после экстрасистолы, в остальное время он не отклонялся от нормы. Причину подобного изменения *T* почтенный кардиолог **объяснить не мог**, так как он сам впервые видел это экстраординарное явление».

Таким образом, вопрос, заданный С.С. Зимницким выдающемуся физиологу А.Ф. Самойлову, звучал следующим образом: «Какова причина появления гигантского положительного зубца *T* после желудочковой экстрасистолы?» [1].

На этот вопрос до сих пор не дан ответ, хотя прошло 93 года со дня смерти С.С. Зимницкого.

Мы неоднократно на Всероссийских конгрессах и конференциях, посвящённых памяти С.С. Зимницкого, с трибуны пленарных заседаний обращались к переполненному коллегам залу с предложением ответить на этот вопрос С.С. Зимницкого, но ответа не получали.

В 1909 г. А.Ф. Самойлов пишет монографию «Электрокардиограмма» на немецком языке

¹ Попутно отметим, что сам С.С. Зимницкий равнодушно относился к электрокардиографии. Его ученик, известный в Казани и России кардиолог, профессор Л.М. Рахлин в своих воспоминаниях «Мои учителя» (рукопись) писал: «Следя за литературой, С.С. не торопился использовать то, что там предлагалось. На лекциях он очень редко сообщал рентгеновские данные, а ЭКГ не упоминал ни разу. Он как бы в своей работе не нуждался в данных этих методов, ему было достаточно того, что он и так умел. Когда профессор П.Н. Николаев выпустил книгу «Мелькание и порхание предсердия» (мерцание и трепетание), С.С. со свойственным ему ехидством называл его не иначе, как «порхающий профессор». Однако увидеть и научиться у Зимницкого пользоваться в клинике мелкой симптоматикой, начиная с осмотра больных и мелких внешних чёрточек, и представлять себе организм, как сложную динамическую систему взаимосвязанных и взаимовлияющих друг на друга функций, было очень полезно».

(«Elektrokardiogramme») [2] и издаёт её в Вене (издательство «Verlag von Gustav Fischer»).

На титульном листе экземпляра, подаренного виднейшему терапевту, профессору Казанского университета А.Н. Казем-Беку, написано: «Глубокоуважаемому Алексею Николаевичу Казем-Беку от автора».

Через 108 лет после издания монографии А.Ф. Самойлова на немецком языке, в 2017 г. монография была переведена на русский язык (научный редактор перевода профессор Ю.Э. Терегулов) и напечатана в издательстве «Медицина» ГАОУ «РМБИЦ» [2] тиражом 1000 экземпляров. С этого времени монография А.Ф. Самойлова становится доступной для широкого круга врачей и учёных.

В монографии А.Ф. Самойлов описывает происхождение зубцов Q , R и S (как это представлялось в то время) и то, что касается зубца T («зубцы T_I и T_{II} »).

Согласно представлениям А.Ф. Самойлова, возбуждение от волокон проводящей системы сердца распространяется почти одновременно по обоим желудочкам, формируя комплекс QRS , при этом зубец Q — это результат возбуждения верхушки сердца, зубец R — это возбуждение правого желудочка или основания сердца, а зубец S — это возбуждение левого желудочка и его верхушки. Про зубец T сказано лишь то, что, если правый желудочек сокращается дольше, чем левый, то возникают направленные вверх зубцы T_I и T_{II} , которые постоянно встречаются в здоровом сердце. Если же сокращение мышцы желудочков в определённый момент прекратится, то зубец T вообще не образуется, что встречается при сердечной недостаточности.

В заключении А.Ф. Самойлов пишет важные в нашем контексте слова: «Как видно, ещё долго не будет окончательного мнения о том, чем обусловлена конфигурация ЭКГ. Вероятно, ещё много сил потребуется, чтобы внести ясность в этот вопрос. Если путь экспериментальных исследований, который уже начат, приведёт к цели, то ЭКГ станет хорошим средством для более глубокого познания природы нарушений в патологических случаях».

Уже после смерти А.Ф. Самойлова (1930) Франк Вильсон в 30-х годах XX века проведёт работы по изучению внутрисердечного потенциала сердца, объяснит ход волны возбуждения в миокарде желудочков (процесс де- и реполяризации) и предложит однополюсные отведения ЭКГ (1932) [3–5].

Франк Вильсон показал следующее. В сердце здорового человека электрический потен-

циал периода деполяризации желудочков, зарегистрированный внутрисердечно, имеет форму QS или rSr . По мере перемещения места регистрации (регистрирующий датчик) этого потенциала по направлению к перикарду комплекс QRS приобретает последовательно переходные формы Qr , QR , qR , вплоть до положительного значения (R , RS), характерного для неизменённой электрокардиограммы.

Эти представления Вильсона составили основу объяснения изменений ЭКГ при инфаркте миокарда. Вильсон создал представления, согласно которым через зону некроза (при инфаркте миокарда), как через открытое окно, на поверхность сердца (тела) проводится отрицательный потенциал периода деполяризации желудочков, регистрируемый в норме лишь внутрисердечно [6].

Вильсон также доказал, что различные слои миокарда желудочков физиологически неогомогенны, так как они испытывают различный температурный режим и неодинаковое внутритканевое давление. Поэтому продолжительность возбуждения в разных слоях миокарда различна. В субэндокардиальных слоях возбуждение длится дольше, чем в субэпикардиальных. По этой причине реполяризация начинается с субэпикардиальных слоёв миокарда и идёт по направлению к эндокарду.

Следовательно, положительный потенциал появляется раньше в области субэпикардиальных слоёв миокарда, что и обуславливает направленность вектора реполяризации от (–) к (+) — от эндокарда к эпикарду (по ходу электрической оси сердца). Отсюда зубец T на ЭКГ в норме положительный.

Зубец T направлен в ту же сторону, что и зубец R . Это свидетельствует о конкордантном (однонаправленном) расположении этих зубцов — в отличие от дискордантного (разнонаправленного) положения, наблюдаемого в патологии.

Меньшая величина зубца T по сравнению с зубцом R обусловлена тем, что реполяризация всегда идёт медленнее и создаёт меньший потенциал, чем деполяризация.

Таким образом, несмотря на противоположность направлений волн де- и реполяризации (так как волны начинаются с разных участков сердечной мышцы), совпадение направлений векторов де- и реполяризации результируется конкордантностью (однонаправленностью) зубцов R и T на ЭКГ.

У С.С. Зимницкого был обнаружен гигантский положительный зубец T в первом желудочковом комплексе после экстрасистолы.

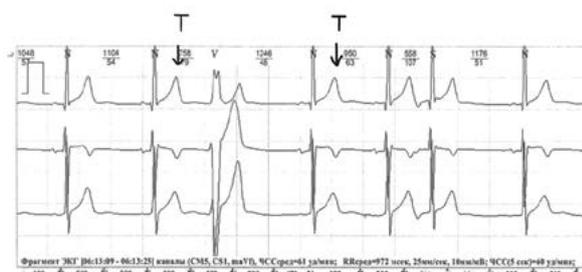


Рис. 1. Электрокардиограмма. Синусовый ритм прерывается желудочковой и суправентрикулярной экстрасистолами (тригеминия)

С учётом изложенных выше катамнестических данных можно считать, что такой зубец *T* является проявлением субэндокардиальной ишемии миокарда. Как известно, при субэндокардиальной ишемии миокарда направление вектора реполяризации остаётся таким же, как и в норме, так как реполяризация, как и в норме, начинается с субэпикардиальных слоёв миокарда. Увеличение же амплитуды зубца *T* связано с большей электроотрицательностью ишемизированного (субэндокардиального) участка миокарда.

Появление гигантского положительного зубца *T* в одном (первом) после желудочковой экстрасистолы комплексе — это действительно редкое явление (то есть настоящий феномен), «экстраординарное явление» по свидетельству самого А.Ф. Самойлова.

Обычно как при желудочковой, так и при суправентрикулярной экстрасистолии в ЭКГ-комплексе после экстрасистолы конфигурация зубца *T* не меняется — остаётся такой же, как в ЭКГ-комплексе, предшествующем экстрасистоле (рис. 1).

Зубцы *T* не меняются и при вставочных (интерполированных) экстрасистолах со скрытым ретроградным проведением (или рефрактерностью атриовентрикулярного соединения) (рис. 2, а) и без такового (рис. 2, б; 2, в).

У С.С. Зимницкого в стандартных отведениях ЭКГ (к тому времени однополюсные отведения Ф. Вильсоном ещё не были предложены) ЭКГ-изменений не было. Хорошо известно, что у 50–70% пациентов с ишемической болезнью сердца изменений на ЭКГ в покое нет, и это возможно даже у пациентов, имеющих выраженные стенозы крупных артерий (до 70%). При этом венечные артерии должны быть сужены не менее чем на 50–70%, прежде чем проявится несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой и возникнет клиническая картина заболевания.

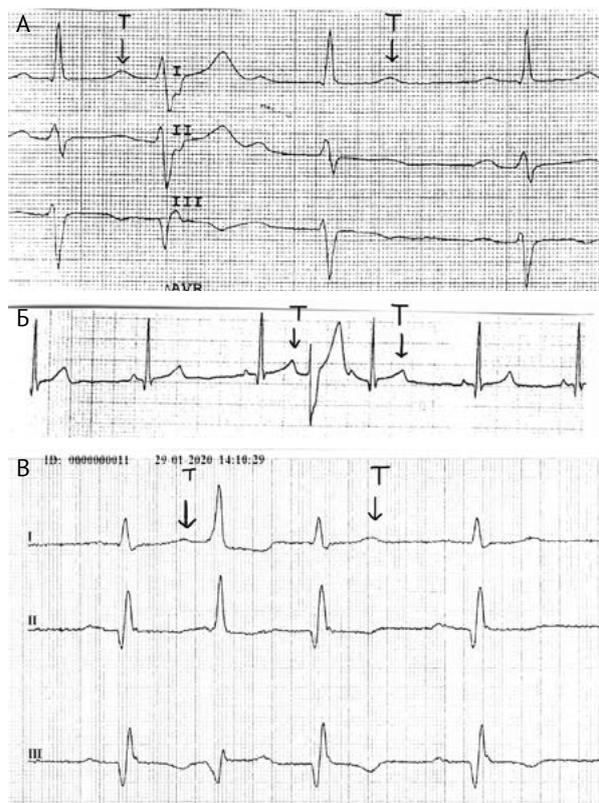


Рис. 2. Электрокардиограмма: а — вставочная желудочковая экстрасистола с рефрактерностью атриовентрикулярного соединения; б — вставочная желудочковая экстрасистола без нарушения проведения в атриовентрикулярном соединении; в — пациент К. перенёс нижний инфаркт миокарда; синусовый ритм прерывается желудочковой вставочной экстрасистолой, зубец *T* постэкстрасистолического комплекса идентичен зубцу *T* предэкстрасистолического комплекса

Очевидно, у С.С. Зимницкого при появлении желудочковой экстрасистолы возникала гемодинамическая ситуация, вызывающая субэндокардиальную ишемию миокарда (на одно сокращение сердца). Присутствовала совокупность факторов, которые могли способствовать и способствовали усугублению ишемии субэндокардиального отдела миокарда. Эти факторы таковы.

1. Наличие аортальной недостаточности, при которой избыточное количество крови в диастолу: (а) сдавливало субэндокард; (б) приводило к ухудшению кровотока по коронарным артериям из-за сброса крови в левый желудочек.

2. Наличие сердечной недостаточности, которая приводила к повышению конечного диастолического давления в левом желудочке, что также сдавливало субэндокард и уменьшало сердечный выброс, а это в конечном итоге также ухудшало кровоснабжение миокарда.

3. Известно, что экстрасистолия может быть гемодинамически эффективной и гемодина-

мически неэффективной [7]. С учётом того, что у С.С.Зимницкого была тяжёлая сердечная недостаточность, можно предположить, что у него могла быть гемодинамически неэффективная экстрасистолия. Ещё раз отметим, что ишемические изменения на ЭКГ (гигантский зубец *T*) возникали лишь после желудочковой (!) экстрасистолии.

4. Полная компенсаторная пауза после экстрасистолы. Вероятно, дополнительное, избыточное наполнение левого желудочка (уже подготовленного к «ишемическому ответу»), возникающее в момент длительной (полной) компенсаторной паузы при желудочковой экстрасистоле, во время которой происходило добавочное сдавливание субэндокарда дополнительным объёмом крови, было тем недостающим компонентом, который реализовал все описанные выше неблагоприятные состояния (компоненты) в отношении субэндокарда в ЭКГ-проявление ишемии миокарда.

Описываемая ситуация близка к известному физическому явлению с водой в переполненном стакане. Силы поверхностного натяжения удерживают воду от разлива, но стоит появиться последней капле, как эти силы разрываются, и происходит разлив воды.

Полная компенсаторная пауза (точнее, тот дополнительный объём крови, который поступил в левый желудочек во время этой паузы), которая свойственна именно желудочковой экстрасистоле, и была тем триггером, той «последней каплей», которая реализовалась в субэндокардиальную ишемию миокарда и далее в гигантский положительный зубец *T*.

Можно предположить, что если бы у С.С.Зимницкого были не желудочковые, а суправентрикулярные экстрасистолы, которые, как известно, не имеют полной компенсаторной паузы, гигантский положительный зубец *T* не возник бы.

Заключение. Ответ на вопрос С.С. Зимницкого позволил ещё раз прикоснуться к памяти этого великого учёного. Отметим, что не все страницы его великолепных трудов до конца прочитаны, не все научные вопросы (нередко спорные), которые ставил С.С. Зимницкий, до конца решены. Необходимо творчески изучать наследие С.С.Зимницкого и бережно хранить память о нём.

Участие авторов. В.Н.О. и Ю.С.М. приняли одинаковое участие в подготовке статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимницкий С.С. Грудная жаба, сифилис — их взаимоотношение и лечение. *Клиническая медицина*. 1925; 3 (5): 125–129. [Zimnitsky S.S. Angina pectoris, syphilis — their relationship and treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 1925; 3 (5): 125–129. (In Russ.)]
2. Самойлов А.Ф. *Электрокардиограмма*. Казань: Медицина. 2017; 75 с. [Samoilov A.F. *Elektrokardiogramma*. (Electrocardiogram.) Kazan: Medicine. 2017; 75 p. (In Russ.)]
3. Wilson F.N., McLeod A.G., Johnston F.D. et al. Monophasic electrical response produced by the contraction of injured heart muscle. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 1933; 30: 797.
4. Wilson F., Macleod A., Baker P., Johnson F. Determination of significance of the areas of the ventricular deflections of the electrocardiogram. *Am. Heart J.* 1934; 10: 46–61.
5. Wilson F.N., Rosenbaum F.F., Johnston F.D. Interpretation of the ventricular complex of the electrocardiogram. *Adv. Intern. Med.* 1947; 2: 1.
6. Сыркин А.Л., Новикова Н.А., Терёхин С.А. *Острый коронарный синдром*. М.: МИА. 2010; 440 с. [Syrkin A.L., Novikova N.A., Terehin S.A. *Ostryy koronarnyy sindrom*. (Acute coronary syndrome.) М.: MIA. 2010; 440 p. (In Russ.)]
7. Фейгенбаум Х. *Эхокардиография*. Пер. с англ. под ред. В.В. Митькова. 5-е изд. М.: Видар. 1999; 511 с. [Echocardiography. 5th edition. Harvey Feigenbaum, M.D. Lea & Febiger. 1994; 695 p. (Feigenbaum H. *Echocardiography*. From English under ed. V.V. Mitkov. 5th ed. М.: Vidar. 1999; 511 p.)]

Общие страницы славной истории

Гузель Шавхатовна Исаева*

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;
Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии, г. Казань, Россия

Реферат

Статья подготовлена к 100-летию юбилею кафедры микробиологии им. академика В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета (КГМУ) и 120-летию Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (КНИИЭМ). Представлены основные этапы развития истории кафедры микробиологии КГМУ и Казанского бактериологического института (впоследствии КНИИЭМ), освещены аспекты становления Казанской школы микробиологов, даны краткие биографические данные сотрудников кафедры микробиологии, деятельность которых была связана с КНИИЭМ. Статья подготовлена с использованием первоисточников: публикаций, воспоминаний сотрудников кафедры микробиологии и КНИИЭМ, документов из архивов КГМУ и КНИИЭМ, а также Национального архива Республики Татарстан, публикаций коллег кафедры микробиологии Военно-медицинской академии и Ставропольского государственного медицинского университета. Описаны основные научные достижения представителей Казанской школы микробиологов, их научный вклад в развитие микробиологии и современное состояние учебной и научной работы кафедры.

Ключевые слова: Казанская школа микробиологов, история кафедры микробиологии.

Для цитирования: Исаева Г.Ш. Общие страницы славной истории. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (4): 622–630. DOI: 10.17816/KMJ2020-622.

The General page of the glorious history

G.Sh. Isaeva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia

Abstract

The article was prepared for the 100th anniversary of the Department of Microbiology named after academician V.M. Aristovsky of Kazan state medical university and the 120th anniversary of the Kazan Scientific research institute of epidemiology and microbiology. The paper presents the main stages of the general history of the Department of Microbiology of KSMU and the Kazan bacteriological institute (later — KNIIEМ), highlights the formation of the Kazan school of microbiologists, provides brief biographical information of employees of the Department of Microbiology, whose activities were also associated with KNIIEМ. The article was prepared using primary sources: publications, the recollections of the employees of the Department of Microbiology and KNIIEМ, documents from the archives of KSMU and KNIIEМ, as well as the National archives of the Republic of Tatarstan, publications of the colleagues of the Department of Microbiology Military medical Academy and Stavropol state medical university. The main scientific achievements of representatives of the Kazan school of microbiologists, their scientific contribution to the development of microbiology and the current state of educational and scientific work of the department are described.

Keywords: Kazan school of microbiology, history of the Department of Microbiology.

For citation: Isaeva G.Sh. The General page of the glorious history. *Kazan Medical Journal.* 2020; 101 (4): 622–630. DOI: 10.17816/KMJ2020-622.

2020 г. — особенный год, он ознаменовался новым вызовом для всего человечества, связанным с угрозой коронавируса COVID-19. Однако этот год знаменателен для нас и юбилейными событиями: 75-летием Победы в Великой Отечественной войне и 100-летием со дня образования Татарской АССР. Также в этот год кафедра микробиологии им. академика В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета (КГМУ) отмечает свой 100-летний юбилей. В этом же году 120-летний юбилей празднует Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии (КНИИЭМ). Эти совпадения не случайны, история становления и развития кафедры микробиологии неразрывно связана с историей развития КНИИЭМ.

Зарождение кафедры микробиологии. Несмотря на тот факт, что официально кафедра микробиологии была создана на медицинском факультете Казанского государственного университета в 1920 г., её истоки начинаются с создания Казанского бактериологического института, основанного в 1900 г. Наряду с исследовательской деятельностью Казанский бактериологический институт (прежнее название КНИИЭМ с 1900 по 1925 гг.) как научно-вспомогательное учреждение Казанского Императорского университета уделял большое внимание педагогической и методической работе — проведению курсов лекций и практических занятий для студентов и врачей. Так, ещё с 1897 г. Николай Фёдорович Высоцкий — первый директор Казанского бактериологического института — организовал цикл лекций о чуме с отдельным освещением проблем эпидемиологии.

Одним из основателей казанской школы микробиологов по праву можно считать Ивана Григорьевича Савченко, который сочетал заведование кафедрой патологии Казанского университета (1896–1918) с работой в Казанском бактериологическом институте. В 1901 г. И.Г. Савченко стал заведующим научным отделением Казанского бактериологического института, а с 1904 по 1918 гг. руководил институтом, сменив Н.Ф. Высоцкого на посту директора.

Иван Григорьевич Савченко окончил медицинский факультет Киевского университета. В 1895 г. он был направлен в заграничную командировку в Париж в Институт Пастера, где работал под руководством И.И. Мечникова. После возвращения в Россию в 1896 г. он получил назначение в Казань для заведования кафедрой общей патологии Казанского университета. В этот период своей работы в Казани он занимался изучением иммунитета при возврат-

ном тифе, что позволило ему выдвинуть оригинальную гипотезу о механизме фагоцитарной защиты организма, который им рассматривался как двухфазная реакция, каждая из фаз которой протекает по законам физической химии, свойственным реакциям адсорбционного типа.

Особую практическую ценность представляет исследование И.Г. Савченко совместно с Д.К. Заболотным (1893), связанное с героически произведённым ими на самих себе опытом иммунизации против холеры через рот. Практическое значение заключается в том, что это одна из первых работ, показавших возможность пероральной иммунизации против кишечных инфекций.

В 1905 г. И.Г. Савченко открыл специфический скарлатинозный токсин гемолитического стрептококка и изготовил в Казанском бактериологическом институте антитоксическую противоскарлатинозную лечебную сыворотку, которую совместно с профессором В.К. Меньшиковым апробировал на больных педиатрической клиники Казанского Императорского университета [1].

В 1903 г. И.Г. Савченко впервые в Казанском университете организовал преподавание бактериологии студентам-медикам на базе кафедры общей патологии. Впоследствии его лекции по бактериологии были опубликованы студентом Миркиным отдельным изданием в 1914 г. [2].

В Казани И.Г. Савченко создал школу, из которой вышли профессора В.М. Аристовский (Казань), В.А. Барыкин (Москва), А.И. Вердников (Париж), В.М. Добросмыслов (Пермь), К.З. Клепцов, А.А. Мелких (Иркутск), В.К. Меньшиков (Казань) [3].

В те же годы в Казанском бактериологическом институте начинал свою научную карьеру его будущий директор, впоследствии академик, генерал-майор медицинской службы Вячеслав Михайлович Аристовский. В.М. Аристовский в 1908 г. окончил медицинский факультет Казанского университета и начал работу в лаборатории физиологической химии под руководством профессора А.А. Панормова. В 1909 г. В.М. Аристовский перешёл в Бактериологический институт при Казанском университете, где получил основательную иммунологическую и микробиологическую подготовку под руководством профессора И.Г. Савченко. В 1912 г. В.М. Аристовский защитил докторскую диссертацию «Влияние реакции среды на специфический цитолиз».

В 1916 г. он был призван на военную службу и назначен помощником заведующего особой лабораторией по изготовлению противобубон-

ночумных препаратов «ИЭМ» Кронштадтского флота («Чумной форт»). Здесь В.М. Аристовский под руководством профессора Е.С. Лондона принимал участие в изготовлении противостолбнячной антитоксической сыворотки для действующей армии [4].

В 1918 г. Аристовский вернулся в Казань, где ему было присвоено звание приват-доцента по бактериологии. Согласно отчёту о деятельности научного отделения Бактериологического института за 1918–1919 гг. «преподавателем В.М. Аристовским велись занятия со слушателями третьего курса медицинского факультета по обязательному курсу бактериологии. Теоретические лекции читались 2 часа в неделю, а практические занятия по курсу медицинской бактериологии и реакциям иммунитета — 8 часов в неделю в течение всего учебного года» (из Национального архива Республики Татарстан). В это время в Казанском бактериологическом институте оставались только два научных сотрудника — заместитель директора по хозяйственной части доктор П.Я. Майков, ведавший производством, и ассистент научного отделения приват-доцент В.М. Аристовский, одновременно заведовавший лабораторией Казанского военного госпиталя [5].

По решению медицинского факультета Казанского университета в 1918 г. В.М. Аристовский был назначен новым директором института, а с 1920 г. он стал заведовать вновь созданной кафедрой микробиологии Казанского государственного университета. Территориально кафедра микробиологии располагалась в главном здании Казанского бактериологического института при Казанском университете в помещениях площадью 200 квадратных метров. В 1922–1923 гг. В.М. Аристовский выполнял обязанности декана медицинского факультета Казанского университета. В 1925 г. по инициативе В.М. Аристовского Бактериологический институт был реорганизован в Краевой микробиологический институт Наркомздрава ТАССР, директором которого он оставался до 1930 г.

В казанский период научной деятельности Вячеслава Михайловича Аристовского его научные интересы сосредоточивались на изучении вопросов патогенеза, иммунологии и микробиологической диагностики возвратного и сыпного тифов, дифтерии, скарлатины, туберкулёза, сифилиса. Именно эти инфекции тогда представляли наибольшую опасность. Основным направлением научной деятельности В.М. Аристовского и его учеников в Казани было изучение морфологии, иммунологии спирохетозов (рис. 1). Наибольшую известность как



Рис. 1. Профессор В.М. Аристовский и аспиранты Немшилов, Каримова, Фазлуллин, Малкина (1931)

в нашей стране, так и за рубежом имели его исследования по культивированию спирохет.

В.М. Аристовским создана крупнейшая советская школа микробиологов, иммунологов, спирохетологов. Среди его учеников в Казани были профессора А.Ф. Агафонов, Р.Р. Гельтцер, З.Х. Каримова, Г.Г. Кондратьев, Б.Л. Мазур, М.И. Мастбаум [6].

В 1931 г. В.М. Аристовский был арестован и осуждён ГПУ ТАССР. Обвинение было выдвинуто по статье 58. Приговор: взята подписка о невыезде. Известно также, что в 1938–1939 гг. в течение 14 месяцев В.М. Аристовский находился в заключении, после чего был освобождён. Однако причины и обстоятельства ареста не были выяснены, что продолжало оставаться источником легенд об этом периоде жизни учёного. Реабилитирован В.М. Аристовский был только в феврале 1998 г. [7].

После перевода в 1932 г. профессора В.М. Аристовского в Военно-медицинскую академию кафедру микробиологии в Казанском медицинском институте возглавил его лучший ученик — Рудольф Робертович Гельтцер, руководивший кафедрой с 1932 до 1942 гг. С октября 1921 г. под руководством В.М. Аристовского началась его научно-педагогическая деятельность, сначала в должности ассистента кафедры микробиологии медицинского факультета Казанского университета, а с 1925 г. (по совместительству) — заведующим диагностическим отделением Краевого микробиологического института Наркомздрава ТАССР. В 1930 г. Р.Р. Гельтцер стал приват-доцентом на кафедре микробиологии Казанского медицинского института. С 1932 по 1937 гг. он был научным руководителем Краевого микробиологического института Наркомздрава ТАССР (рис. 2, 3) [8].

В.М. Аристовский и Р.Р. Гельтцер совместно разработали питательную среду для культивирования спирохет возвратного тифа и сифи-



Рис. 2. Профессор Р.Р. Гельтцер принимает экзамен по микробиологии (1936)

лиса, была получена первая чистая культура бледной трепонемы (1922), чем был внесён неопределимый вклад в развитие отечественной сифилидологии. Через четыре года Р.Р. Гельтцер выделил второй штамм, после чего Казань стала «микробиологической Меккой» для многих западных учёных, которые приезжали для ознакомления с методикой выделения чистых культур спирохет. В 1931 г. Р.Р. Гельтцер впервые получил сифилитический антиген для постановки реакции связывания комплемента [9].

В Казани защитили кандидатские диссертации первые ученики Р.Р. Гельтцера: Л.С. Персианинов (1937), З.Х. Каримова (1937), Н.С. Фазлуллин (1939), С.М. Вяселева (1943) и Е.К. Наумова (1943).

После отъезда В.М. Аристовского в 1932 г. из Казани в Ленинград новым директором института был назначен Семён Федосеевич Немшилов (рис. 4). В тот период заведующий кафедрой микробиологии профессор Р.Р. Гельтцер был научным консультантом Краевого микробиологического института (бывшее название КНИИЭМ). С.Ф. Немшилов, будучи директором, сочетал руководящую работу с научной и педагогической деятельностью на кафедре микробиологии (сначала был зачислен аспирантом, а затем — ассистентом кафедры микробиологии).

Ассистент С.Ф. Немшилов под руководством Р.Р. Гельтцера выполнял исследования по изучению возбудителей сыпного тифа. Под началом С.Ф. Немшилова Краевой микробиологический институт динамично развивался: одним из первых в стране освоил производство концентрированных иммунных сывороток, противодизентерийного бактериофага, началось строительство новых производственных зданий. Были все основания надеяться, что достигнутые институтом успехи станут ещё



Рис. 3. Коллектив кафедры микробиологии (1940). Заведующий кафедрой профессор Р.Р. Гельтцер

более значительными, но в 1937 г. директор института С.Ф. Немшилов был арестован по обвинению в создании антисоветской организации «правых» среди микробиологов [10]. В 1939 г. он был освобождён за недостаточностью улик, вернулся к научной и преподавательской деятельности в Казанский медицинский институт на кафедру эпидемиологии, но в должности директора восстановлен уже не был.

Кафедра микробиологии в годы Великой Отечественной войны. В годы Великой Отечественной войны Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Наркомздрава РСФСР (бывшее название КНИИЭМ с 1942 по 1951 гг.) и кафедра микробиологии Казанского медицинского института работали совместно, несмотря на то обстоятельство, что с началом Великой Отечественной войны в связи с необходимостью расширения производственных мощностей и улучшения технического оснащения помещения кафедры были переданы КНИИЭМ, а сама кафедра микробиологии была переведена на базу Казанского медицинского института.

Уже в предвоенные годы кафедра микробиологии под руководством Р.Р. Гельтцера направила исследовательскую работу на обеспечение возможной войны, сотрудники стали изучать оптимальные режимы стерилизации шовного материала, хирургических инструментов, бактерицидные свойства антисептиков и дезинфицирующих средств. Этой тематике были посвящены работы «Опыты стерилизации ампульного кетгута», «Сравнительная оценка бактерицидных свойств йода и бриллиантовой зелени», «Сравнительная оценка бактерицидных свойств йода, хлорамина и хлорацета» и др.

В августе 1941 г. в Казань прибыли ведущие сотрудники Московского института им. Гамалеи, развернувшие работу на базе Казанско-



Рис. 4. Ассистент С.Ф. Немшилов проводит практические занятия (1935)



Рис. 5. Ассистент Е.К. Наумова (слева) и лаборант Н.В. Соколова за работой (40-е годы)

го института эпидемиологии и микробиологии. Вскоре к ним присоединилась и группа ленинградских учёных, в их числе основоположник медицинской микологии профессор Пётр Николаевич Кашкин. П.Н. Кашкин возглавил экспериментальную лабораторию Казанского института эпидемиологии и микробиологии Наркомздрава ТАССР (бывшее название КНИИЭМ с 1935 по 1941 гг.) и с 1943 по 1945 гг. руководил кафедрой микробиологии Казанского медицинского института [11]. Такое научное пополнение, конечно, самым благотворным образом сказалось на деятельности обоих институтов.

Исследования были посвящены изучению действия антибиотиков грибкового происхождения на патогенные микроорганизмы, при этом работа проводилась не только с грамицидином, но и с другими антибиотиками — мицетином, аспергиллином и пенициллином (нативным и активным). Все эти антибиотики, за исключением импортного активного пенициллина, выделялись на месте и не только использовались в лабораторных исследованиях, но и с 1943 г. проходили клинические испытания. В работе «Аспергиллин и его антибиотическое действие в условиях эксперимента и клиники» (1951) доцент кафедры микробиологии Е.К. Наумова (рис.5) пишет: «Запрос на лекарственные препараты особенно был велик в годы Великой Отечественной войны, когда было нужно использовать все средства для спасения раненых воинов, защищавших советское государство. По предложению профессора П.Н. Кашкина в 1945 г. наша кафедра включилась в изучение антибиотиков» [12].

Основные работы П.Н. Кашкина были посвящены медицинской микробиологии, биохимии патогенных грибов и серологии микозов, патогенезу и иммунотерапии кандидозных заболеваний, изучению грибковых антигенов,

микогенной сенсibilизации и эпидемиологии глубоких микозов. Микологическое направление, заложенное П.Н. Кашкиным, было продолжено на базе созданной им лаборатории микологии КНИИЭМ, которая функционирует и в настоящее время.

После окончания войны П.Н. Кашкин вернулся в Ленинград, где возглавил с 1951 г. кафедру микробиологии Ленинградского института для усовершенствования врачей [11].

Среди сотрудников кафедры микробиологии были такие, которые были призваны на действительную службу и принимали участие в боевых действиях: Ю.Т. Кузьмина, С.Ф. Немшилов, К.И. Севастьянова, Н.С. Фазлуллин. Страна жила под девизом: «Всё для фронта, всё для победы». Коллектив кафедры вносил свой посильный вклад в общее дело.

Кафедра в послевоенные годы. С 1947 по 1952 гг. Альфред Эрнестович Озол заведовал кафедрами микробиологии и эпидемиологии. В период Великой Отечественной войны он был эвакуирован в Казань. С октября 1942 г. работал консультантом Наркомздрава ТАССР и возглавил с начала 1943 г. эпидотдел Казанского института эпидемиологии и микробиологии. В этот же период он был назначен заведующим кафедрой эпидемиологии Казанского государственного медицинского института (КГМИ). А.Э. Озол уделял особое внимание проблеме туберкулёза, он разработал метод окраски и выделения микобактерий туберкулёза в толстых срезах, который получил высокую оценку как наиболее чувствительный по сравнению с другими бактериоскопическими методами. Был большим специалистом в области вариационной медицинской статистики, и десятки научных сотрудников других кафедр КГМИ и других институтов консультировались с ним при выполнении докторских и кандидатских диссертаций [13].



Рис. 6. Коллектив кафедры в 1973 г. Заведующая кафедрой профессор З.Х. Каримова

В послевоенные годы на кафедре продолжалось изучение проблем лептоспирозов, дифтерии, туберкулёза: была разработана методика культивирования лептоспир на плотных питательных средах (Каримова З.Х., 1954), предложен кровяной агар с теллуридом натрия для обнаружения дифтерийных коринебактерий (Наумова Е.К., 1954), создана фосфатно-буферная среда с манифестатором для быстрого определения токсигенных свойств дифтерийных коринебактерий (Шамсутдинов Н.С., 1954), усовершенствованы микроскопические методы лабораторной диагностики туберкулёза (Алхан-Кемал Р.И., Берим М.Г., Брудная К.Б.). По проблемам туберкулёза и дифтерии под руководством профессора А.Э. Озола были защищены 4 кандидатских диссертации.

В период с 1953 по 1956 гг. кафедрой микробиологии заведовала Екатерина Кирилловна Наумова. В 1927 г. она поступила учиться на медицинский факультет Казанского государственного университета. После завершения учёбы была зачислена в аспирантуру при кафедре микробиологии (1932) и работала под руководством Р.Р. Гельтцера. После окончания аспирантуры была направлена в Омский медицинский институт ассистентом на кафедру микробиологии. В сентябре 1939 г. вместе с семьёй переехала в г. Казань и поступила работать ассистентом на кафедру микробиологии КГМИ. В 1943 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Антагонисты дифтерийных палочек».

Область научных интересов Е.К. Наумовой охватывала различные аспекты медицинской микробиологии. В 30-е годы, будучи аспирантом кафедры микробиологии, под руководством профессора Р.Р. Гельтцера она занималась изучением действия различных химиопрепаратов на возбудитель сифилиса. В годы войны под руководством профессора П.Е. Кашкина изучала

антимикробное действие антибиотиков, а также занималась биологией дифтерийных коринебактерий и диагностикой дифтерии. Изучала микробные свойства препаратов бактериального происхождения и вновь синтезированных фосфорорганических соединений [14]. Е.К. Наумова награждена медалями «За доблестный труд в Великую Отечественную войну» и «За трудовую доблесть».

Основные исследования Е.К. Наумовой были посвящены изучению изменчивости возбудителя дифтерии. В тот период в стране стояла задача ликвидации дифтерии, и в связи с этим актуальной была проблема совершенствования микробиологической диагностики. Е.К. Наумова разработала питательную среду с теллуридом калия для обнаружения *Corynebacterium diphtheriae*. Она внедряла в практику здравоохранения комплексные лабораторные методы, включающие идентификацию не только по морфологическим и культуральным, но и по биохимическим, токсигенным и антигенным признакам. В 60-х годах на кафедре микробиологии исследования по проблемам дифтерии продолжались. Была установлена ДНК-азная¹ активность у коринебактерий дифтерии, разработан метод определения токсигенности коринебактерий по их ДНК-азной активности (Шамсутдинов Н.С., Мессина О.В., Юсупова Д.В.), дана серологическая характеристика дифтерийных коринебактерий, циркулирующих в ТАССР (Шамсутдинов Н.С.).

С 1945 по 1947 гг. и с 1953 по 1974 гг. кафедрой микробиологии КГМИ заведовала профессор Зайнаб Хабибулловна Каримова (рис. 6). Свою трудовую и научную деятельность она начала в 1931 г. в качестве аспиранта кафедры микробиологии под руководством В.М. Аристовского, а затем Р.Р. Гельтцера. Сфера её научных интересов сформировалась в этот период и затрагивала вопросы изучения спирохет.

В дальнейшем З.Х. Каримова посвятила себя изучению лептоспирозов. На кафедре микробиологии Казанского медицинского института совместно с сотрудниками Казанского НИИЭМ проводились экспериментальные исследования на животных с применением культурального метода с выделением культур лептоспир и серологического метода, направленные на обнаружение антител. На кафедре микробиологии З.Х. Каримова также продолжала заниматься бактериофагами. Были получены высокоэффективные бактериофаги в отношении стафилококков, стрептококков, дизентерийной палочки,

¹ ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

которые успешно применяли в клиниках города для лечения сепсиса, перитонитов, некоторых детских инфекций. Кафедра микробиологии помогла организовать производство дизентерийного бактериофага в Казанском НИИЭМ [15].

С 1974 по 1992 г. кафедру возглавляла профессор Надежда Фёдоровна Амфитеатрова (рис. 7). Свою научную карьеру Н.Ф. Амфитеатрова начала в 1958 г. с должности младшего научного сотрудника лаборатории вирусных и бактериальных респираторных инфекций Казанского НИИЭМ. В 1965 г. Н.Ф. Амфитеатрова защитила кандидатскую диссертацию на тему «Цитологические реакции лимфоидных органов в процессе формирования противокклюшного иммунитета».

В феврале 1966 г. в институте произошла реорганизация: вместо лабораторий вирусных и бактериальных респираторных инфекций были организованы лаборатории кишечных инфекций и острых детских инфекций. С 1966 по 1972 г. Н.Ф. Амфитеатрова работала старшим научным сотрудником лаборатории острых детских инфекций. В 1972 г. она защитила докторскую диссертацию «Иммунологическая и аллергическая реактивность организма в процессе формирования невосприимчивости к коклюшу», в которой впервые был сделан важный вывод о большей эффективности интраназального метода вакцинации против коклюша по сравнению с парентеральным. В 1972–1974 г. Н.Ф. Амфитеатрова перешла на должность заведующей эпидотделом КНИИЭМа, а в 1974 г. была избрана заведующей кафедрой микробиологии КГМИ [10].

В этот период углублялись и развивались традиционные для кафедры научные направления. По разделу лептоспирозов были проведены исследования по изучению структуры ДНК лептоспир различных серологических групп (Хабирова Г.З.), разработан акриламидный тест для определения жизнеспособности лептоспир в культуре, в производстве лептоспирозной вакцины внедрены два новых штамма лептоспир серогруппы *L. icterohaemorrhagiae* вместо используемых ранее (Борознов Н.И.).

Большая работа проводилась по проблеме туберкулёза и микобактериозов. Изучена структура ДНК различных видов микобактерий, предложены две новые модели для определения вирулентности микобактерий (Брудная Ю.Е., Амфитеатрова Н.Ф.), установлена антибактериальная и нейротропная активность гидразид бензойной кислоты (Брудная К.Б., Берим М.Г.).

С 1976 г. на кафедре микробиологии под руководством Н.Ф. Амфитеатровой выпол-



Рис. 7. Коллектив кафедры микробиологии в 1983 г. Заведующая кафедрой профессор Н.Ф. Амфитеатрова

нялась комплексная тема по усовершенствованию лабораторной диагностики коклюша. Данная работа позволила предложить и внедрить в практику здравоохранения два новых ускоренных метода диагностики коклюша (непрямой иммунофлюоресцентный метод для выявления коклюшных бактерий в материале с задней стенки глотки, а также реакцию пластинчатой окрашенной латекс-микроагглютинации для обнаружения противокклюшных антител в слюне) и создать новую питательную среду для культивирования и транспортировки бордетелл. Разработаны питательная среда с добавлением латекса для культивирования бордетелл (Блинова Л.Л., Амфитеатрова Н.Ф.), непрямой иммунофлюоресцентный метод для обнаружения коклюшного антигена в материале из носоглотки больных. Показана возможность использования диагностических тест-систем для выделения противокклюшных антител методом иммуноферментного анализа (Амфитеатрова Н.Ф., Савинова А.Н.), реакции агглютинации (Амфитеатрова Н.Ф., Савинова А.Н., Киселёв А.О.), разработана реакция пластинчатой окрашенной латекс-микроагглютинации (Амфитеатрова Н.Ф., Киселёв А.О.).

Под руководством профессора Н.Ф. Амфитеатровой было выполнено 8 кандидатских диссертаций. Трудовая деятельность Н.Ф. Амфитеатровой была отмечена медалью «Ветеран труда», почётным знаком «Отличнику здравоохранения» и почётной грамотой министра здравоохранения СССР [16].

В 90-е годы XX столетия в стране происходили политические перемены, которые привели к демонтажу социалистической системы и экономическому кризису, отразившемуся на всех сферах деятельности, в том числе и в области здравоохранения и образования. К сожалению, в этот период активное научное и педагогиче-



Рис. 8. Коллектив кафедры микробиологии (2019). Заведующая кафедрой д.м.н. Г.Ш. Исаева

ское сотрудничество кафедры микробиологии и КНИИЭМ не осуществлялось.

С 2017 г. кафедру микробиологии возглавляет доктор медицинских наук Гузель Шавхатовна Исаева, сочетая с работой в КНИИЭМ в должности директора с 2016 до 2019 г., а с 2019 г. — в должности заместителя директора по инновационному развитию.

На сегодняшний день кафедра микробиологии КГМУ динамично развивается, но при этом она сохраняет наработанные годами хорошие традиции в преподавании микробиологии. Коллектив кафедры помолодел и обновился, пришли новые сотрудники, представляющие разные ветви микробиологии (фундаментальной и прикладной): специалисты из КНИИЭМ, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан», Института фундаментальной медицины и биологии Приволжского федерального университета (рис. 8), что дало уникальную возможность воплотить взаимодействие между наукой, практикой и подготовкой молодых кадров, реализовать совместные научные и образовательные проекты.

Области научных интересов сотрудников кафедры разноплановы и включают вопросы изучения эффективности новых иммунологических методов выявления возбудителя коклюша и секреторных антител (доц. Савинова А.Н.), микробиологический мониторинг за возбудителем пневмококковой инфекции с целью оптимизации диагностики, лечения и профилактики пневмококковых инфекций и мониторинг за ростом резистентности штаммов к широко применяемым в клинической практике препаратам (доц. Баязитова Л.Т., асс. Зарипова А.З., проф. Исаева Г.Ш.); изучения микроскопических грибов, их механизмов агрессии и защиты, определение роли патогенных и условно-патогенных грибов в патогенезе заболевания, разработки особых подходов диагностики и лечения заболеваний, обусловлен-

ных микроскопическими грибами, поиск новых противогрибковых препаратов с широким спектром действия (доц. Лисовская С.А., асс. Валиева Р.И., проф. Исаева Г.Ш.), мониторинг устойчивости *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам (асс. Гуляев П.Е.), изучение факторов патогенности микроорганизмов при катетер-ассоциированных инфекциях мочевыводящих путей (асс. Хабипова Н.Н.).

Значительно активизировалась работа студенческого научного кружка. Сейчас наши студенты выполняют научные исследования на базе КНИИЭМ по актуальным тематикам «Изучение биоплёнообразования у микроорганизмов — возбудителей госпитальных инфекций», «Анализ факторов патогенности условно-патогенных микроорганизмов» и др. В ходе научных экспериментов были получены новые данные о существовании микроорганизмов в природе в условиях образованных ими многоклеточных сложноорганизованных структур — биоплёнок, выявлены новые способности микроорганизма внутри биоплёнок к формированию антибиотикорезистентных штаммов. Научно-исследовательские лаборатории КНИИЭМ с 2017 г. стали базой для прохождения обучающимися в КГМУ и фармацевтическом колледже летней производственной практики и подготовки дипломных работ.

В 2019 г. по ходатайству кафедры микробиологии единогласным решением учёного совета КГМУ от 1 марта 2019 г. подразделению было присвоено имя основателя кафедры — академика Вячеслава Михайловича Аристовского.

Таким образом, сотрудники кафедры микробиологии имени академика В.М. Аристовского КГМУ и КНИИЭМ продолжают традиции основателей Казанской школы микробиологов. Общие страницы славной истории продолжают.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савченко И.Г. *100 лет со дня рождения*. Ростов-на-Дону. 1961; 152 с. [Savchenko I.G. *100 let so dnya rozhdeniya*. (100 years since of the birth.) Rostov-na-Donu. 1961; 152 p. (In Russ.)]
2. Савченко И.Г. *Конспект лекций по патологии инфекции (по лекциям проф. И.Г. Савченко)*. Казань. 1914; 152 с. [Savchenko I.G. *Konspekt lektsiy po patologii infektsii (po lektsiyam prof. I.G. Savchenko)*. (Summary of lectures on the pathology of infection (according to

the lectures of Prof. I.G. Savchenko). Kazan. 1914; 152 p. (In Russ.)]

3. Альбицкий В.Ю., Амиров Н.Х., Созинов А.С., Галлямов А.Б. *История Казанского государственного медицинского университета*. Казань: Магариф. 2006; 67–68. [Albitsky V.Yu., Amirov N.H., Sozinov A.S., Gallyamov A.B. *Istoriya Kazanskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. (History of Kazan state medical University.) Kazan: Magarif. 2006; 67–68. (In Russ.)]

4. Аристовский Вячеслав Михайлович (1882–1950). В кн.: *Видные учёные отечественной медицины и здравоохранения, питомцы Казанского медицинского института*. Казань. 1989; 25–29. [Aristovskiy Vyacheslav Mikhailovich (1882–1950). Prominent scientists of domestic medicine and health care, Pets of the Kazan medical Institute. Kazan. 1989; 25–29. (In Russ.)]

5. Аристовский В.М. Воспоминания (рукопись 17.10.1949). *Труды Казанского НИИЭМ (1900–2000)*. Казань. 2003; 126–131. [Aristovskiy V. M. Memories (manuscript 17.10.1949). *Proceedings of the Kazan NIIEEM (1900–2000)*. 2003; 126–131. (In Russ.)]

6. Альбицкий В.Ю., Амиров Н.Х., Созинов А.С., Галлямов А.Б. *История Казанского государственного медицинского университета*. Казань: Магариф. 2006; 115–116. [Albitsky V.Yu., Amirov N.H., Sozinov A.S., Gallyamov A.B. *Istoriya Kazanskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. (History of Kazan state medical University.) Kazan: Magarif. 2006; 115–116. (In Russ.)]

7. Сбойчаков В.Б. В.М. Аристовский — выдающийся учёный первой половины XX века. Научное издание Всероссийской научно-практической конференции «Иновации в медицинской, фармацевтической, ветеринарной и экологической микробиологии». Сборник материалов. СПб.: Человек и его здоровье. 2017; 4–7. [Sboichakov V.B. V.M. Aristovskiy is a prominent scientist of the first half of the twentieth century. Scientific publication of the all-Russian scientific and practical conference “Innovations in medicine. Pharmaceutical, veterinary and environmental Microbiology”. Collection of materials. Saint Petersburg: Man and his health. 2017; 4–7. (In Russ.)]

8. Исаева Г.Ш., Стремоухова М.В., Базинов И.А. и др. Гордость Казанской школы микробиологов — профессор Рудольф Робертович Гельтцер и его ученики (к 130-летию со дня рождения). *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (3): 463–471. [Isaeva G.Sh., Stremoukhova M.V., Bazikov I.A. et al. The pride of the Kazan school of microbiology is Professor Rudolf Robertovich Geltzer and his students (on the 130th anniversary). *Kazan Medical Journal*. 2020; 101 (3): 463–471. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2020-463.

9. Базинов И.А., Шатохин В.А. *Рудольф Робертович Гельтцер*. Ставрополь. Выпуск 2. Серия «Учимся у Учителей: храня благодарную память». 2013; 12 с. [Bazikov I.A., Shatokhin V.A. *Rudolf Robertovich Gel'tser*. (Rudolf Robertovich Geltzer.) Stavropol. Issue 2. Series “Learning from Teachers: keeping a grateful memory”. 2013; 12 p. (In Russ.)]

10. *Труды Казанского НИИЭМ (1900–2000)*. Казань. 2003; 156 с. [Trudy Kazanskogo NIIEEM (1900–2000). (Works of the Kazan NIIEEM (1900–2000).) Kazan. 2003; 156 p. (In Russ.)]

11. Кашкин П.Н. В кн.: *Казанский государственный медицинский университет (1804–2004). Заведующие кафедрами и профессора*. Биографический словарь. Казань. 2004; 198. [Kashkin P.N. In: *Kazanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet (1804–2004). Zaveduyushchie kafedrami i professor*. (Kazan state medical University (1804–2004). Heads of departments and professors.) Biographical dictionary. Kazan. 2004; 198. (In Russ.)]

12. Наумова Е.К. «Аспергиллин и его антибиотическое действие в условиях эксперимента и клиники». *Труды санитарно-гигиенического факультета КГМИ*. Казань. 1951; 129–142. [Naumova E.K. Aspergillin and its antibiotic action in an experiment and clinic. *Trudy sanitarno-gigienicheskogo fakul'teta KGMi*. Kazan. 1951; 129–142. (In Russ.)]

13. Озол А.Э. В кн.: *Казанский государственный медицинский университет (1804–2004). Заведующие кафедрами и профессора*. Биографический словарь. Казань. 2004; 299–300. [Ozol A.E. In: *Kazanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet (1804–2004). Zaveduyushchie kafedrami i professor*. (Kazan state medical University (1804–2004). Heads of departments and professors.) Biographical dictionary. Kazan. 2004; 299–300. (In Russ.)]

14. Наумова Е.К. В кн.: *Казанский государственный медицинский университет (1804–2004). Заведующие кафедрами и профессора*. Биографический словарь. Казань. 2004; 285–286. [Naumova E.K. *Kazanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet (1804–2004). Zaveduyushchie kafedrami i professor*. (Kazan state medical University (1804–2004). Heads of departments and professors.) Biographical dictionary. Kazan. 2004; 285–286. (In Russ.)]

15. Исаева Г.Ш., Хабирова Г.З., Акберов А.Р. Профессор Зайнаб Хабибулловна Каримова — яркий представитель казанской школы микробиологов (к 110-летию со дня рождения). *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (4): 719–726. [Isaeva G.Sh., Khabirova G.Z., Akberov A.R. Professor Zainab Khabibullovna Karimova — a bright representative of the Kazan school of microbiologists (to the 110th anniversary). *Kazan Medical Journal*. 2019; 100 (4): 719–726. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2019-719.

16. Амфитеатрова Н.Ф. В кн.: *Казанский государственный медицинский университет (1804–2004). Заведующие кафедрами и профессора*. Биографический словарь. Казань. 2004; 30–31. [Amphiteatrova N.F. *Kazanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet (1804–2004). Zaveduyushchie kafedrami i professor*. (Kazan state medical University (1804–2004). Heads of departments and professors.) Biographical dictionary. Kazan. 2004; 30–31. (In Russ.)]

Профессору Льву Александровичу Козлову — 90 лет



22 января 2020 года исполнилось 90 лет заслуженному врачу ТАССР, заслуженному деятелю науки РТ, почётному члену Российского общества акушеров-гинекологов, доктору медицинских наук, профессору кафедры акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева Казанского государственного медицинского университета (КГМУ) Льву Александровичу Козлову.

Лев Александрович родился 22 января 1930 г. в селе Астрадамовка Ульяновской области в семье служащих.

С 1948 по 1954 гг. обучался на лечебном факультете Казанского государственного медицинского института (КГМИ). В годы учёбы занимался в студенческом кружке при кафедре акушерства и гинекологии №1 под руководством профессора П.В. Маненкова. По окончании института с 1954 по 1957 гг. — практический врач. Некоторое время работал акушером-гинекологом в Шугуровской центральной районной больнице (ТАССР), а затем в медико-санитарной части Казанского оптико-механического завода.

В 1957 г. поступил в аспирантуру на кафедру акушерства и гинекологии №1, которую закончил в 1960 г. и был оставлен ассистентом той же кафедры. В 1964 г. защитил кандидатскую диссертацию «Ручное или инструментальное обследование полости матки в раннем послеродовом периоде?» (научный руководитель — профессор П.В. Маненков). В работе проведён анализ более тысячи клинических наблюдений в родильных домах Казани и сделано научно-практическое заключение о правомоч-

ности применения обоих методов обследования матки в раннем послеродовом периоде при соответствующих показаниях и соблюдении условий выполнения. В дальнейшем этот вопрос в специальной литературе больше не дискутировался.

С 1965 г. работал на должности доцента. В 1967 г. утверждён в учёном звании доцента. В 1972 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Реконструкция влагалища у женщин тонким кожным лоскутом, взятым дерматомом» (научный консультант — профессор П.В. Маненков). В этой работе был экспериментально обоснован метод кожного кольпопозса свободной кожной пластикой. Установлены причины сужения неовагины и разработаны меры устранения и предупреждения сужения. В свою очередь это позволило разработать и успешно внедрить модификацию метода в клиническую практику. Опыт выполнения 320 операций и последующее 30-летнее наблюдение за пациентками позволяют рекомендовать включение кожного кольпопозса свободным тонким лоскутом, взятым дерматомом, в оперативную гинекологию.

С 1972 по 1995 гг. Л.А. Козлов заведовал кафедрой акушерства и гинекологии №1 КГМИ. В 1974 г. утверждён в учёном звании профессора кафедры акушерства и гинекологии. За успешную работу сотрудников кафедры в 1983 г. кафедре был присвоен титул «Коллектив коммунистического труда». С 1995 г. Л.А. Козлов — профессор кафедры.

Профессором Л.А. Козловым и соавторами опубликовано около 300 научных работ по актуальным вопросам акушерства и гинекологии, многие из них посвящены истории кафедры, большая часть архивных исследований посвящена деятельности профессора В.С. Груздева и становлению Казанской школы акушеров-гинекологов.

Профессор Л.А. Козлов — руководитель 1 докторской и 10 кандидатских диссертаций. Особое внимание в научно-исследовательской работе уделялось изучению акушерских кровотечений, гестозов, нелекарственному лечению в акушерстве и гинекологии и основной родоразрешающей операции — кесареву сечению. Подытожен опыт нескольких поколений сотрудников клиники за 100 лет и внесены

в проведение операции кесарево сечение организационные и технические требования сегодняшнего дня.

Издано 12 книг, опубликована «Библиография» по истории кафедры и клиники с 1804 по 2020 гг. Есть 1 свидетельство на изобретение, 2 заявки на авторское свидетельство, 6 удостоверений на рационализаторские предложения, 15 методических писем и рекомендаций.

Лев Александрович — врач высшей категории. Награждён значками «Победитель социалистического соревнования» (КГМИ, 1976, 1979), «Отличник здравоохранения СССР» (1982), в честь «55-й годовщины Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» (2000), медалями «Ветеран труда», «В память 1000-летия Казани» (2005), «За большой вклад в развитие акушерства и гинекологии» (2009), «За заслуги Honoris causa» (2014). Ему присвоены почётные звания «Заслуженный врач ТАССР» (1989), «Заслуженный деятель науки РТ» (1994), «Почётный член Российского общества акушеров-гинекологов» (2009). Премьер-министром Республики Татарстан А.В. Песошиным объявлена благодарность «За многолетний плодотворный труд и большой вклад в охрану здоровья населения» (2020). Отмечен «Благодарственными письмами» председателя Государственного совета РТ Ф.Х. Мухаметшина (2014), министра здравоохранения РТ А.З. Фаррахова (2010), председателя научного общества акушеров-гинекологов Республики Татарстан профессора И.Ф. Фаткуллина (2010), председателя учёного совета лечебного факультета КГМУ, академика Российской академии наук А.Л. Зефирова за издание в соавторстве со студентами монографии «Профессор В.С. Груздев, его ученики и последователи о сократительной деятельности матки». Удостоен специальным дипломом «Лидер электронного голосования» (2014) за проект «Очерки истории акушерско-гинекологической кафедры

и клиники КГМУ» по итогам конкурса проектов, посвящённых 200-летию КГМУ. Неоднократно отмечен приказами МЗ РСФСР, ТАССР и выставлялся на доску почёта КГМУ.

Лев Александрович неумоимо вёл общественную работу и в разное время был членом правления Всероссийского и Всесоюзного научных обществ акушеров-гинекологов, председателем Казанского филиала Всероссийского общества акушеров-гинекологов, заместителем председателя комиссии родовспоможения и членом аттестационной комиссии МЗ РТ, членом редколлегии «Казанского медицинского журнала», журнала «Медицинский», постоянным публицистом «Медико-фармацевтического вестника Татарстана», членом редакционного совета и соведущим рубрики «История» газеты «Казанский медик», членом специализированного диссертационного совета, а также возглавлял совет ветеранов КГМУ с 2009 по 2015 гг.

Всю жизнь Лев Александрович активно занимался спортом — до настоящего времени катается на горных лыжах.

В мае 1985 г. в честь 40-летия Дня Победы участвовал во Всесоюзной альпиниаде и поднялся на восточную вершину Эльбруса на высоту 5642 м.

Лев Александрович — глава большой и дружной семьи. Рука об руку со своей супругой, Лилией Александровной Козловой, педагогом по образованию, они вместе идут по жизни уже на протяжении 68 лет. У четы Козловых две дочери, три внука и восемь правнуков.

Коллектив кафедры акушерства и гинекологии имени профессора В.С. Груздева, сотрудники КГМУ сердечно поздравляют уважаемого Учителя, Хранителя традиций и Летописца, прекрасного коллегу — профессора Льва Александровича Козлова и желают продолжения активной трудовой деятельности с сохранением здоровья и творческого потенциала!

Памяти профессора Джеффри Бернстока

Айрат Усманович Зиганшин*

Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

2 июня 2020 г. ушёл из жизни один из ярчайших представителей современной нейрофизиологии и нейрофармакологии профессор Джеффри Бернсток (Geoffrey Burnstock).

Джеффри Бернсток родился в Лондоне 10 мая 1929 г. С детства Джеффри интересовался медициной, однако его неоднократные попытки поступить в какую-нибудь медицинскую школу не увенчались успехом. Сам он это связывал с тем, что в довоенной Великобритании были довольно сильны классовые разграничения, а поскольку он происходил из семьи небогатых еврейских лавочников, на всех собеседованиях ему давали понять (иногда в довольно грубой форме), что у него нет никаких шансов для престижной профессии врача.

Однако это не сломило юного Джеффри, поскольку он всегда гордился тем, что борец по жизни. Он поступил в Королевский колледж Лондонского университета (King's College, University of London), а затем в аспирантуру при Университетском колледже Лондона (University College London, UCL), изучая в сравнительном аспекте сократительную активность кишечника разных рыб. После получения степени PhD Бернсток два года провёл на кафедре фармакологии Оксфордского университета, где занимался внедрением метода сахаристого мостика для регистрации электрофизиологических сигналов гладкомышечных тканей. В 1959 г. Бернстока пригласили на должность профессора кафедры зоологии университета Мельбурна в Австралии, где в последующем он стал заведующим кафедрой и проработал до 1975 г. Именно в Австралии Бернсток выдвинул две свои гениальные гипотезы, которые в последующем были полностью подтверждены.

Первая гипотеза о котрансмиссии касается опровержения классического принципа выдающегося нейрофизиолога Генри Дейла — «один нейрон, один медиатор». Согласно этому устоявшемуся в те времена принципу, един-

ственным медиатором холинергических нервов служит ацетилхолин, а в адренергических нервах — норадреналин. Бернсток предположил, и сейчас это известно всем студентам биологических и медицинских факультетов, что стимуляция любых нервов приводит к выбросу целого «коктейля» биологически активных веществ, медиаторов и модуляторов, которые в разной степени и при разных обстоятельствах могут существенно влиять на эффект основного медиатора. Идею котрансмиссии долгое время не принимала научная общественность, поскольку научный престиж лауреата Нобелевской премии Генри Дейла был несравненно более высок, чем малоизвестного тогда профессора из Австралии Джеффри Бернстока.

Ещё более революционной была вторая гипотеза Бернстока, согласно которой в автономной нервной системе, помимо холинергических и адренергических нервов, существуют ещё некие «нехолинергические, неадренергические» нервы, эффекты которых не опосредуются классическими медиаторами — ацетилхолином и норадреналином. Проведя множество собственных экспериментов, проанализировав существующую к этому времени литературу, Бернсток предположил, что медиаторами в этих нервах служат пуриновые соединения — аденозин и аденозин-5'-трифосфорная кислота (АТФ), и поэтому нервы, из которых они выделяются, он назвал пуринергическими [1].

В то время всем уже была хорошо известна роль нуклеотида аденозина в построении нуклеиновых кислот, а нуклеотида АТФ — как источника внутриклеточной энергии. Оба этих пурина настолько широко распространены в организме и присутствуют во всех без исключения клетках, что представить их роль как специфических сигнальных молекул в нервной системе было, мягко говоря, очень трудно. По этой причине на Бернстока обрушился вал критики. Ему говорили, что АТФ не может быть

медиатором из-за широкой распространённости, из-за нестойкости молекулы, из-за высокого электрического заряда молекулы. Один из критиков теории, используя игру английских слов, писал, что пуринергические нервы (*purinergic nerves*) — это чистая выдумка (*pure imagination*) Бернстока.

Однако пуринергическая гипотеза вскоре стала одной из наиболее горячих тем в нейрофизиологии и нейрофармакологии, и в 1975 г. профессора Бернстока пригласили в Лондон в его *alma mater* — Университетский колледж Лондона (UCL), где он 22 года (до 1997 г.) заведовал одной из крупнейших в университетах Англии кафедр анатомии и биологии развития.

Во время перелёта семьи Бернстоков из Австралии в Лондон они сделали две остановки — одну у друзей в Японии, вторую — в Ленинграде с докладом на съезде физиологов. Участником этого съезда была и Ирина Андреевна Студенцова, в последующем профессор кафедры фармакологии Казанского медицинского университета, мой научный руководитель. Ирина Андреевна рассказывала, что Бернсток и его семья произвели неизгладимое впечатление на всю общественность съезда.

Прежде всего, фурор устроили три дочери Бернстока — Тамми, Дина и Авива, которые были одеты одинаково нестандартно — холщовый мешок с тремя дырками для головы и рук, а вели себя очень непринуждённо. Сам Джеффри Бернсток вёл себя также нестандартно — во время доклада он прежде всего снял пиджак и бросил его на спинку стула, закатал рукава рубашки и очень эмоционально стал докладывать о пуринергических нервах, сопровождая доклад шутками и анекдотами. Это было очень необычно, и Ирина Андреевна признавалась мне, что она сразу влюбилась в профессора Бернстока, а в последующем заразила и меня своей любовью к этому необычному человеку.

Мне необычайно повезло проработать почти четыре года (1992–1995) в лаборатории профессора Бернстока в Лондоне, в UCL (рис. 1). Это были годы пика популярности пуринергической теории, были наконец выявлены рецепторы к аденозину и АТФ, установлена их структура, было проведено клонирование рецепторов, успешно проходил поиск специфических агонистов и антагонистов.

Научная группа профессора Бернстока, доходившая до 20–25 человек в лучшие годы, состояла на треть из англичан, а на две трети была международная. Вместе со мной в ней были представители Китая, Японии, Ирана, Нигерии, Франции, Германии и многих других



Рис. 1. Профессор Дж. Бернсток с семьёй Зиганшиных. Лондон, 1993 г.

стран. Профессор был интернационалистом, он не делал различия по национальности, цвету кожи, религии и др. Единственное, что он искал в молодых людях, приезжавших к нему со всего света на стажировку, это искреннюю страсть — к науке, к познанию, к жизни во всех её проявлениях, к искусству, к культуре. Это создавало мощную благоприятную ауру в лаборатории, где каждый стремился найти что-то новое, неизвестное, интересное, но при этом была единая команда, в которой каждый готов был помочь коллеге.

Профессор организовал работу группы так, что каждый месяц с каждым членом научной группы он беседовал в течение часа-полтора. Он внимательно расспрашивал о том, чем был занят человек в последний месяц, чего достиг, какие есть проблемы. При этом он всё записывал, а во время следующей встречи перечитывал свои записи, спрашивал о прогрессе. Каждый из нас ждал такой встречи с нетерпением, но и очень волновался, так как порой Профессор в откровенной форме выражал своё недовольство качеством или объёмом полученных результатов, подготовленных публикаций. И каждый из нас выходил от Профессора вдохновлённый его интересом, заряженный его энтузиазмом и энергией, готовым теперь «свернуть горы». И мы добивались многого. В конце XX века профессор Джеффри Бернсток был одним из наиболее цитируемых в мире авторов в области фармакологии и токсикологии.

Каждый год в декабре на Рождество профессор с супругой уезжали в Австралию на, как он называл, «летние каникулы» — в Австралии в это время разгар лета. Эти каникулы он в основном посвящал другой своей страсти — художественному творчеству. С детства он неплохо рисовал, но совершенства достиг в резьбе по дереву. В Австралии он использовал осо-



Рис. 2. Профессор Джеффри Бернсток с коллективом кафедры фармакологии, сентябрь 2000 г.

бый сорт твёрдого дерева и создавал шедевры из него. Он был изумительным скульптором по дереву, демонстрируя в своих работах самые разные человеческие эмоции — любовь, страсть, боль, страх. Его работы могли бы украсить залы самых известных художественных музеев.

После моего возвращения в Казань мы совместно с профессором Бернстоком получили международный грант, который помог мне оборудовать научную лабораторию в Казанском государственном медицинском университете. Это дало мне возможность создать собственную научную группу, проводить научные исследования на самом высоком уровне, получать новые гранты, публиковать статьи в ведущих журналах.

В 1997 г. профессор Бернсток оставил кафедру и стал директором Института автономной нервной системы (Autonomic Neuroscience Institute). В это время продолжалось расширение и углубление пуринаргической теории. Одним из важнейших достижений в фармакологии этого времени стало внедрение в клиническую практику новой группы антиагрегантов, которые являются блокаторами тромбоцитарных пуринаргических $P2Y_{12}$ -рецепторов. Препараты этой группы клопидогрел и тиклопидин широко используют в настоящее время для профилактики тромботических осложнений при стенокардии, у постинфарктных и постинсультных пациентов. Профессор Бернсток активно пропагандировал пуринаргическую теорию, много ездил по миру, читал пленарные лекции на всемирных съездах фармакологов и физиологов.

Для членов нашей казанской пуринаргической группы навсегда запомнятся два визита профессора Бернстока в Казань. В первый раз это было в сентябре 2000 г. на конференцию, организованную профессором Е.Е. Никольским (рис. 2 и 3). Мы поселили его в недавно



Рис. 3. С казанской пуринаргической группой, 2000 г.

построенный тогда отель Сафар в номере с видом на Казанку и Кремль. Помню, Профессор не уставал восхищаться красотой нашего города, а глядя из своего номера на подсвеченный вечером казанский Кремль в отражениях реки, он говорил: это похоже на Диснейленд!

Мне запомнился такой эпизод из этой поездки. Профессор Бернсток сделал прекрасный доклад на конференции, а вечером был организован выездной пикник на берегу Волги. Для того чтобы придать торжественность моменту и подчеркнуть важность именитого гостя, кортеж автомобилей с участниками конференции на пикник сопровождали автомобили ГАИ с мигалками и сиреной. Увидев это (а мы ехали в первой машине сразу за автомобилем ГАИ), профессор Бернсток как-то занервничал и осторожно спросил меня, что происходит. На мои слова, что это сопровождение, дань уважения и почтения нашим гостям, он сказал, что в Англии таким образом возят только преступников.

Второй приезд профессора Бернстока состоялся в 2011 г. (рис. 4 и 5). С этого визита запомнились два других интересных эпизода.

Для своих поездок Бернсток всегда предпочитал самолёты, но в этот раз его коллега, с которым он ехал к нам на конференцию, уговорил его поехать вместе из Москвы в Казань на поезде. «Это всего лишь одна ночь, а поезд очень комфортный», — заявил он Бернстоку. Естественно, мы купили профессору с его коллегой лучшие места в поезде «Татарстан», купе в СВ-вагоне. Но первое, что сказал мне профессор после этой ночи в поезде при встрече на Казанском вокзале, что он больше на поезде никуда не поедет и просит обратный билет купить на самолёт. Я был удивлён этим, но позже выяснилось, что профессору не понравилось не столько сам поезд или комфорт в нём, сколько компания его коллеги, который всю ночь пы-



Рис. 4. Профессор Дж. Бернсток в президиуме конференции. Казань, 2011 г.



Рис. 5. С казанской пуринергической группой и казанскими коллегами, 2011 г. В руках профессора — подаренная нами ему классификация пуринорецепторов, выгравированная на деревянном панно

тался вести с ним душевные разговоры в алкогольном дыму.

После размещения в гостинице профессор Бернсток заявил, что просит не угощать его чак-чаком, поскольку он его пробовал в прошлый раз, он ему не понравился. Мы отнеслись к этой просьбе спокойно, у нас есть много чего другого для угощения. Развязка истории произошла в последний день, когда вся наша научная группа из 10–12 человек пришла прощаться и прощаться с профессором в гостиницу. Одна из моих аспирантов решила преподнести прощальный гостинец и вручила ему редкий в те времена шоколадный чак-чак как самое вкусное лакомство. Очевидно, что только она одна

из группы была не в курсе предпочтений профессора, поскольку вся группа весело рассмеялась при словах Бернстока: «О, знаменитый чак-чак!»

Профессор Бернсток был членом Британского королевского научного общества, действительным членом Австралийской академии наук, почётным членом Британского королевского общества врачей, почётным членом Британского королевского общества хирургов, президентом международного общества исследователей автономной нервной системы, почётным президентом Британской медицинской ассоциации, главным редактором двух журналов — «Purinergic Signalling» и «Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical», членом редакционной коллегии более 20 ведущих научных журналов в области нейробиологии. Он автор более 1400 оригинальных статей, более 100 обзоров, около 150 глав в монографиях, более 20 книг.

Профессор Бернсток за выдающиеся научные достижения был удостоен Золотой медали Британской королевы Елизаветы Второй. Он был дважды номинирован на Нобелевскую премию.

Важно отметить, что профессор Джеффри Бернсток всегда оказывал поддержку Казанскому государственному медицинскому университету. Он был членом его международного научного совета, членом редакционной коллегии «Казанского медицинского журнала».

Уход профессора Джеффри Бернстока — невосполнимая потеря для мировой нейрофизиологии и нейрофармакологии. Для меня — это утрата Учителя, очень близкого по духу человека, коллеги, соратника, семейного друга.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol. Rev.* 1972; 24: 509–581.

РЕЗЮМЕ КОКРЕЙНОВСКИХ ОБЗОРОВ

Уважаемые читатели «Казанского медицинского журнала»!

В соответствии с договором между «Казанским медицинским журналом» и Кокрейновской библиотекой (Cochrane Library) мы продолжаем публикацию переводов на русский язык резюме на простом языке (Plain Language Summaries) систематических обзоров, опубликованных в базе Кокрейновской библиотеки. Переводы на русский язык подготовлены в Координационном центре Кокрейн Россия. Оригинальные версии резюме на английском языке этих и других Кокрейновских обзоров, а также их переводы на русский язык заинтересованные читатели смогут найти в открытом доступе на сайтах www.cochrane.org и www.russia.cochrane.org/ru.

Коронавирус (COVID-19): оптимизация здоровья в домашнем рабочем пространстве

Чтобы помочь сократить распространение COVID-19, работники во многих странах изменили свои обычные рабочие привычки и, где это возможно, работают удалённо из дома. Работа на дому часто связана с длительным сидением и работой за компьютером.

Эта Специальная коллекция, разработанная в сотрудничестве с группой Кокрейновских обзоров, объединяет Кокрейновские обзоры, обобщающие доказательства о поддержании здоровья и благополучия при работе из дома в связи с пандемией COVID-19. Она включает

систематические обзоры, оценивающие воздействие вмешательств, связанных с поддержанием физической активности, оптимизацией рабочей среды и предотвращением проблем с опорно-двигательным аппаратом и глазами.

Пожалуйста, обратите внимание, что обзоры, включённые в эту Специальную коллекцию, суммируют доказательства, и их включение не означает, что рассмотренные вмешательства оказались эффективными.

Обновлено 20 мая 2020 г.

Вмешательства на рабочем месте для увеличения стояния или ходьбы, чтобы уменьшить костно-мышечные симптомы у работающих сидя

Почему важно увеличить стояние или ходьбу на работе? В последние десятилетия увеличилось число людей, работающих сидя. Многие из этих людей жалуются на симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата. Вмешательства по стимуляции ходьбы или стояния на работе эффективны в сокращении времени сидения на работе. Однако до сих пор неясно, эффективны ли эти вмешательства для уменьшения интенсивности костно-мышечных симптомов у офисных работников.

Цель этого обзора. Мы хотели выяснить влияние вмешательств, направленных на увеличение стояния или ходьбы для уменьшения костно-мышечных симптомов у работающих сидя. Мы провели поиск литературы в различных базах данных по январь 2019 г.

Какие исследования нашли авторы обзора? Мы нашли 10 исследований, проведённых с участием в общей сложности 955 работников с жалобами со стороны опорно-двигательного аппарата из стран с высоким уровнем дохода.

В 4 исследованиях оценивали изменения в физической рабочей среде путём предоставления рабочих мест с возможностью чередования сидения и стояния или с беговыми дорожками, в 2 исследованиях оценивали индивидуальные подходы, включающие использование трекера для отслеживания активности, и в 5 исследованиях использовали многокомпонентные вмешательства и консультационные вмешательства. Однако не было исследований, направленных исключительно на вмешательства на организационном уровне.

Влияние изменений физической рабочей среды. Имеющихся данных недостаточно для того, чтобы показать эффективность рабочих мест с возможностью чередования сидения и стояния или с беговыми дорожками для уменьшения интенсивности симптомов со стороны нижней и верхней части спины.

Эффекты вмешательств, направленных на человека. Эффективность трекера активности по сравнению с альтернативным вмешательством или его отсутствием в снижении

интенсивности симптомов со стороны нижней и верхней части спины, шеи, плеч, локтя/запястья и рук не может быть определена на основании имеющихся данных при краткосрочном наблюдении (менее 6 месяцев).

Влияние вмешательств на организационном уровне. Ни в одном из имеющихся исследований не рассматривали эффективность вмешательств, направленных исключительно на организационный уровень.

Влияние комбинирования нескольких вмешательств. Имеющихся данных недостаточно, чтобы показать эффективность сочетания нескольких вмешательств в снижении доли людей с болями в пояснице или верхней части спины при кратковременном наблюдении (менее 6 месяцев) и среднесрочном наблюдении (между 6 и 12 месяцами) или долгосрочном наблюдении (12 месяцев или дольше).

Выводы. В этом обзоре не было установлено, что вмешательства по увеличению стояния или ходьбы эффективны с точки зрения снижения интенсивности симптомов со стороны опорно-двигательного аппарата у работающих сидя в краткосрочной, среднесрочной или дол-

госрочной перспективе. Это может быть отчасти связано с качеством доказательств, которое является низким или очень низким в основном из-за дизайна исследований и малых размеров выборки. Некоторые вмешательства, направленные на изменение рабочей среды, такие как использование столов с возможностью стояния и сидения, позволяют предполагать улучшение костно-мышечных симптомов. Поэтому для определения того, могут ли вмешательства по увеличению стояния или ходьбы на рабочем месте уменьшить симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата у работающих сидя и можно ли сохранить эти изменения, необходимы дополнительные исследования более масштабного и длительного характера, в которые включили бы людей с имеющимися костно-мышечными симптомами.

Обзор следует цитировать таким образом:

Parry SP, Coenen P, Shrestha N, O'Sullivan PB, Maher CG, Straker LM. Workplace interventions for increasing standing or walking for decreasing musculoskeletal symptoms in sedentary workers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 11. Art. No.: CD012487. DOI: 10.1002/14651858.CD012487.pub2.

Вмешательства (методы) на рабочем месте для снижения времени, проведённого в положении сидя, на работе

Почему время, проведённое на работе в положении сидя, так важно? Время, проводимое в положении сидя, и отсутствие физической активности на работе в последние десятилетия увеличились. Длительные периоды сидения увеличивают риск развития ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти. Неясно, являются ли вмешательства, направленные на снижение времени, проведённого на работе в положении сидя, эффективными.

Цель этого обзора. Мы хотели выяснить, каково влияние вмешательств, направленных на сокращение времени, проведённого в положении сидя на работе. Мы провели поиск литературы в различных базах данных по 9 июня 2017 г.

Какие испытания нашли в этом обзоре? Мы нашли 34 исследования с участием 3397 работников из стран с высоким уровнем дохода. В 16 исследованиях оценивали физические изменения в дизайне рабочего места и окружающей среде, в 4 исследованиях оценивали изменения в политике на рабочем месте, в 10 исследованиях оценивали информационные и консультативные вмешательства, в 4 исследованиях оценивали многокомпонентные вмешательства.

Влияние столов сидя-стоя. Использование столов сидя-стоя уменьшает время, проведённое в положении сидя на рабочем месте, в среднем на 84–116 минут в день. Использование столов сидя-стоя в сочетании с предоставлением информации и консультированием, по-видимому, приводит к аналогичному сокращению сидения на работе. Столы сидя-стоя также уменьшили общее время, проведённое в положении сидя (как на работе, так и вне работы), и продолжительность эпизодов сидения, которые длятся 30 минут или дольше. В одном исследовании сравнивали столы для положения стоя и столы сидя-стоя, но из-за небольшого числа включённых участников это исследование не представило достаточных доказательств, чтобы определить, какой тип письменного стола более эффективен для сокращения времени в положении сидя.

Влияние активных рабочих станций. Столы с беговой дорожкой (тредмил) в сочетании с консультированием сокращали время, проведённое в положении сидя на работе. Нет достаточных доказательств, чтобы сделать выводы, приводят ли рабочие станции с возможностью крутить педали в сочетании с информацией

к большему уменьшению длительности пребывания в положении сидя на работе по сравнению с только информированием.

Влияние прогулок во время перерывов или длительности перерывов. Недостаточно доказательств, чтобы сделать выводы об эффективности прогулок во время перерывов в уменьшении времени в положении сидя. Короткие перерывы (от 1 до 2 минут каждые полчаса), по-видимому, сокращают время пребывания в положении сидя на работе на 15–66 минут в день больше, чем длительные перерывы (два 15-минутных перерыва в рабочий день).

Влияние информирования и консультирования. Предоставление информации, обратной связи, консультирования или всех этих вмешательств вместе сокращает время в положении сидя при среднесрочном наблюдении (от 3 до 12 месяцев после вмешательства) в среднем на 5–51 минуту в день. Имеющихся доказательств недостаточно, чтобы сделать выводы об эффектах в краткосрочном периоде наблюдения (до 3 месяцев после вмешательства). Использование компьютерных подсказок/напоминаний в сочетании с предоставлением информации сокращает время в положении сидя в среднем на 14–96 минут в день при среднесрочном наблюдении. Имеющихся доказательств недостаточно, чтобы сделать выводы об этих эффектах в краткосрочном наблюдении.

Одно исследование показало, что подсказки-побуждения стоять снижали время, проведённое сидя, в среднем на 10–19 минут больше, чем подсказки-побуждения шагать.

Имеющихся доказательств недостаточно, чтобы сделать вывод о том, является ли предоставление высокоперсонализированной или контекстуализированной информации более или менее эффективным, чем предоставление менее персонализированной или контекстуализированной

информации, для сокращения времени в положении сидя на работе. Имеющихся доказательств также недостаточно, чтобы сделать выводы о влиянии тренировки для повышения осведомлённости и использовании трекеров активности на время в сидячем положении на работе.

Влияние комбинирования нескольких вмешательств. Объединение нескольких вмешательств, по-видимому, эффективно в сокращении времени в положении сидя и длительности периодов в положении сидя в краткосрочной и среднесрочной перспективе. Однако эти доказательства основаны на очень небольшом числе исследований, а эффекты в этих исследованиях существенно различались.

Выводы. Качество доказательств в отношении большинства вмешательств низкое или очень низкое, в основном из-за ограничений в протоколах исследования и небольшого размера выборки. В настоящее время существуют доказательства низкого качества, что столы сидя-стоя могут уменьшить длительность пребывания в положении сидя на работе в первый год их использования. Однако эти эффекты со временем могут уменьшаться. В целом нет достаточных доказательств, чтобы сделать выводы о таких эффектах для других видов вмешательств и эффективности сокращения времени в положении сидя на работе в течение периодов, превышающих 1 год. Необходимо больше исследований, чтобы оценить эффективность различных типов вмешательств по снижению времени пребывания в положении сидя на рабочих местах, особенно в долгосрочной перспективе.

Обзор следует цитировать таким образом:

Shrestha N, Kukkonen-Harjula KT, Verbeek JH, Ijaz S, Hermans V, Pedisic Z. Workplace interventions for reducing sitting at work. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 12. Art. No.: CD010912. DOI: 10.1002/14651858.CD010912.pub5.

Эргономические вмешательства по профилактике профессиональных заболеваний опорно-двигательного аппарата верхних конечностей и шеи среди офисных работников

Какова цель этого обзора? Целью этого Кокрейновского обзора было выяснить, могут ли эргономические вмешательства предотвратить боль или дискомфорт в костно-мышечной системе или и то, и другое (заболевания опорно-двигательного аппарата — ЗОДА) среди офисных работников. Мы собрали и проанализировали все соответствующие исследования, чтобы ответить на этот вопрос, и обнаружили 15 исследований.

Ключевая информация. Мы обнаружили, что физические эргономические вмешательства, такие как использование компьютерной мыши с поддержкой руки, основанной на нейтральной осанке, могут предотвращать или не предотвращать профессиональные ЗОДА среди офисных работников. Мы всё ещё не уверены в эффективности других физических, организационных и когнитивных эргономических вмешательств.

Что было изучено в этом обзоре? Мы выбрали офисных работников в нашем обзоре, так как они являются работающим населением с более высоким риском развития ЗОДА верхних конечностей и шеи. Мы оценили эффект от использования эргономических принципов для улучшения рабочего места и рабочего процесса. Эргономика относится к взаимодействию между работниками и другими элементами рабочей среды, которая включает физический, организационный и когнитивный компоненты. Физические эргономические мероприятия включают улучшение оборудования и условий труда. Целью этих методов является снижение физической нагрузки на опорно-двигательный аппарат, что позволяет снизить риск развития повреждений. Между тем, организационные эргономические мероприятия заключаются в предоставлении оптимального рабочего места и времени отдыха для восстановления опорно-двигательного аппарата после усталости, что снижает риск получения долговременных повреждений. Когнитивные эргономические вмешательства включают улучшение психических процессов, таких как восприятие, память, рассуждения и двигательная реакция, посредством изменения рабочих процессов и обучения. Целью этих методов является снижение умственной нагрузки, повышение надёжности и уменьшение ошибок, которые могут косвенно повлиять на снижение нагрузки на опорно-двигательный аппарат.

Каковы основные результаты обзора? Мы обнаружили 15 исследований, в которых приняли участие 2165 работников. 14 из проведённых исследований плохо провели и представили свою работу, и большинство из них имело малое число участников.

В 5 из 15 исследований была проведена оценка эффективности физических эргономических вмешательств. В 4 исследованиях оценивали эффективность организационных эргономических вмешательств в форме перерывов или сокращения рабочего времени для предотвращения связанных с работой ЗОДА верхних ко-

нечностей или шеи, или и того, и другого, среди офисных работников. В 5 исследованиях оценивали эффективность эргономической подготовки (тренингов), а в 1 исследовании оценивали многообразные эргономические вмешательства. Мы не обнаружили каких-либо исследований, оценивающих эффективность когнитивных эргономических вмешательств.

Физические эргономические вмешательства. Мы обнаружили, что использование опоры для рук или мыши на основе нейтральной осанки может как предотвратить, так и не предотвратить развитие ЗОДА шеи и плечевого пояса. Регулировка рабочего места и стойки сидячих мест не влияют на боль в верхних конечностях по сравнению с отсутствием вмешательства.

Организационные эргономические вмешательства. Мы обнаружили, что дополнительные перерывы могут уменьшить дискомфорт в области шеи и верхних конечностей у работников, занимающихся вводом данных (2 исследования).

Когнитивные эргономические вмешательства. Мы не обнаружили исследований с использованием этих методов.

Обучающие вмешательства. Не было какого-либо влияния на боль в верхних конечностях по сравнению с отсутствием вмешательства в 5 исследованиях.

Многообразные эргономические вмешательства. Не было какого-либо влияния на боль или дискомфорт по сравнению с отсутствием вмешательства в 1 исследовании.

Это означает, что по-прежнему существует необходимость в проведении дальнейших исследований для оценки эффективности эргономических вмешательств.

Насколько актуален этот обзор? Авторы обзора провели поиск исследований, которые были опубликованы к 10 октября 2018 г.

Обзор следует цитировать таким образом:

Hoe VCW, Urquhart DM, Kelsall HL, Zamri EN, Sim MR. Ergonomic interventions for preventing work-related musculoskeletal disorders of the upper limb and neck among office workers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD008570. DOI: 10.1002/14651858.CD008570.pub3.