

Биохимические критерии повреждения легочного сурфактанта у больных туберкулезом с предшествующей работой в условиях запыленности

Ирина Михайловна Пшеничникова

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

✉ im_p@rambler.ru

Аннотация

Введение. Среди механизмов патогенеза туберкулеза имеется повреждение легочного сурфактанта. У больных туберкулезом, ранее работавших в условиях промышленной запыленности, на сурфактантную систему легких оказывают влияние сразу два повреждающих фактора. **Цель исследования** – определить роль биохимических критериев повреждения легочного сурфактанта как ранних молекулярных маркеров субрентгенологической стадии пневмокониоза у больных туберкулезом легких. **Материалы и методы.** Объектом исследования явился 91 больной туберкулезом легких, из них 59 пациентов имели контакт с промышленной кварцсодержащей пылью (основная группа) и 32 пациента – с неотягощенным профмаршрутом (контрольная группа). Содержание общего белка (ОБ), общих фосфолипидов (ОФЛ), спектра фосфолипидов методом тонкослойной хроматографии как критерии повреждения легочного сурфактанта изучали биохимически в бронхоальвеолярных смывах (БАС). **Результаты.** Установлено, что в БАС больных туберкулезом кониозоопасных профессий увеличивается содержание общего белка, тогда как уровень общих фосфолипидов статистически значимо не изменяется по сравнению с больными с неотягощенным профмаршрутом. Среди ФЛ в БАС всех больных туберкулезом наиболее распространены фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилэтаноламин (ФЭА) и кардиолипин (КЛ). В основной группе самое частое сочетание: ФХ и КЛ, и ФХ, ФЭА и КЛ. Комбинации, содержащие сфингомиелин (СФМ), ФХ и КЛ, обнаруживали только у больных из контактов с пылью. Обнаружено также, что уровень ОБ в БАС меняется в зависимости от активности процесса, так при наличии деструкции легких содержание ОБ превышало таковой у пациентов с затиханием специфического воспаления. **Обсуждение.** У больных туберкулезом легких с пылевой вредностью развиваются субрентгенологические проявления пневмокониоза в виде нарушения метаболизма и биохимического состава легочного сурфактанта, которое обусловлено как пылевым фактором, так и влиянием специфического воспаления. **Заключение.** Определена роль биохимических критериев повреждения легочного сурфактанта как ранних молекулярных маркеров субрентгенологической стадии пневмокониоза у больных туберкулезом легких.

Ключевые слова: туберкулез, пневмокониоз, легочный сурфактант, бронхоальвеолярный смыв

Для цитирования: Пшеничникова И.М. Биохимические критерии повреждения легочного сурфактанта у больных туберкулезом с предшествующей работой в условиях запыленности. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):46–56. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-46-56>

© Пшеничникова И.М., 2023

© Pshenichnikova I.M., 2023

Biochemical criteria for pulmonary surfactant damage in tuberculosis patients with previous work in dusty conditions

Irina M. Pshenichnikova

Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia

✉ im_p@rambler.ru

Abstract

Introduction Among the mechanisms of pathogenesis of tuberculosis is damage to the pulmonary surfactant. In patients with tuberculosis who previously worked in an industrial dusty environment, the pulmonary surfactant system is affected by two damaging factors simultaneously. **The aim of the work** was to determine the role of biochemical criteria of pulmonary surfactant damage as early molecular markers of the sub-radiological stage of pneumoconiosis in pulmonary tuberculosis patients. **Materials and methods** The object of the study was 91 patients with pulmonary tuberculosis, of whom 59 patients had contact with industrial quartz-containing dust in the course of their work (the main group) and 32 patients – with an unburdened professional route (the control group). The content of total protein (TP), total phospholipids (TPL), phospholipid spectrum by thin-layer chromatography as criteria of pulmonary surfactant damage were studied biochemically in bronchoalveolar flushes (BAF). **Results** It was found that in bronchoalveolar flushes of patients with tuberculosis of dust-hazardous professions, in group 1, the content of total protein increases, while the level of total phospholipids does not statistically significantly change in comparison with patients with an unburdened professional route. Among the phospholipids of BAF, phosphatidylcholine (PC), phosphatidylethanolamine (PEA) and cardiolipin (CL) are the most common. In the BAF of the 1st group of patients, a frequent combination of fractions of PC and CL was found, in the 2nd group – PC, PEA and CL. Combinations containing sphingomyelin (SPM), PC and CL were found only in groups 1 and 2. It was also found that the level of total protein in BAF varies depending on the activity of the process, so in patients of group 1 with the presence of areas of destruction of lung tissue, the content of total protein significantly exceeded that in patients with specific inflammation subsiding. **Discussion** Patients with pulmonary tuberculosis with dust exposure develop sub-radiological manifestations of pneumoconiosis in the form of impaired metabolism and biochemical composition of pulmonary surfactant, which is caused both by the dust factor and the influence of specific inflammation. **Conclusion** The role of biochemical criteria of pulmonary surfactant damage as early molecular markers of the sub-radiological stage of pneumoconiosis in pulmonary tuberculosis patients was determined.

Keywords: tuberculosis, pneumoconiosis, pulmonary surfactant, bronchoalveolar flush

For citation: Pshenichnikova IM. Biochemical criteria for pulmonary surfactant damage in tuberculosis patients with previous work in dusty conditions. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):46–56. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-46-56>

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы эпидемическая ситуация по туберкулезу в России улучшается. Однако остаются актуальные проблемы, в том числе туберкулез у лиц с теми или иными факторами риска. Поскольку повышенный риск заболевания туберкулезом связан со снижением иммунного контроля над эндогенными и экзогенными МБТ, особого внимания заслуживают факторы, определяющие местный внутрилегочный иммунитет, а среди факторов риска те, что его повреждают. Известно, что пылевые заболевания легких предрасполагают к развитию туберкулеза из-за повреждающего действия пыли на бронхи и паренхиму легких [1, 2]. При длительном воздействии на организм она оказывает не только механическое, травмирующее, но и токсико-фармакологическое влияние. Все это ведет

к развитию продуктивных изменений в органах дыхания, сопровождающихся формированием фиброзной ткани в интерстиции легких, в плевре, во ВГЛУ, и изменений в слизистой оболочке бронхов, трахеи и носоглотки. На формирование кониотических изменений оказывает влияние фиброгенность, концентрация и дисперсность пыли, длительность пылевого воздействия, время после его прекращения [3, 4]. В диагностике пневмокониозов и кониотуберкулеза большое значение имеют данные анамнеза о контакте с пылью на производстве и характеристика промышленного аэрозоля. Как следствие, развивается туберкулез, комбинированный с пылевыми заболеваниями легких (кониотуберкулез). Официальные данные о профессиональной пылевой вредности влекут определенные меры социальной защиты. Однако

отсутствие формального подтверждения профессионального контакта с пылью не отменяет риска развития пылевой патологии легких в случаях работы в условиях производственной или бытовой запыленности, тем более, что абсолютно безвредной пыли не бывает [5, 6]. Одним из факторов, регулирующих фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов и синтетическую активность фибробластов, является система легочного сурфактанта. Именно с легочным сурфактантом контактирует мелкодисперсная пыль, долетевшая до альвеол [6, 7]. Легочный сурфактант облегчает фагоцитоз, модулирует активность фагоцитов. Однако фагоцитоз нерастворимых пылевых частиц избыточен и не эффективен. Компенсаторные возможности сурфактантной системы легких (ССЛ) истощаются, снижается и ее защитная функция в отношении инфекционных агентов, в частности, микобактерий туберкулеза экзогенного или эндогенно происхождения. Эти явления происходят на дорентгенологической стадии в патогенезе пневмокониозов, при десквамативном альвеолите. У больных кониотуберкулезом развивается морфологическая и функциональная недостаточность ССЛ от двойного повреждающего фактора, вследствие этого формируются сурфактантзависимые осложнения и состояния [8], в том числе диффузный пневмофиброз, дистелектазы, эмфизема легких. Адекватных клинических методов оценки состояния сурфактантной системы легких не много, наиболее часто используются биохимические методы, позволяющие оценить биохимическую структуру пленки легочного сурфактанта, спектр фосфолипидов и физико-химические методы, отражающие поверхностно активные свойства легочного сурфактанта.

Цель исследования – определить роль биохимических критериев повреждения легочного сурфактанта как ранних молекулярных маркеров субрентгенологической стадии пневмокониоза у больных туберкулезом легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике краевого противотуберкулезного диспансера проведено открытое контролируемое когортное исследование. Критериями включения являлись данные анамнеза о работе в условиях производственной пыли с разной степенью фиброгенности, наличие активного туберкулеза легких. Критерии исключения: наличие рентгенологических признаков пневмокониоза или кониотуберкулеза, отсутствие активности специфического процесса, отсутствие добровольного согласия на обследование. Объект исследования – впервые выявленные больные туберкулезом легких ($n = 91$), из них 59 пациентов имели в процессе трудовой деятельности контакт с промышленной кварцосодержащей пылью (основная группа) и 32 пациента – с неотягощенным профмаршрутом (контрольная группа). От всех больных получено добровольное

информирование согласие на участие в исследовании, получено разрешение этического комитета Пермского государственного медицинского университета. Среди обследованных преобладали мужчины (90,4 % в 1 группе и 65,2 % во 2 группе) в возрасте 31–60 лет (58,5 % и 60,6 % соответственно группам) с впервые выявленным туберкулезным процессом в легких (в 1 группе – 69,7 %, во 2 группе – 86,9 %).

По уровню интенсивности пылевого воздействия обследованные больные кониозоопасных профессий были разделены на 2 подгруппы:

I – 29 больных, которые работали в условиях массивной запыленности либо при умеренной пылевой нагрузке длительное время (кремнеземсодержащая пыль по 1 сетке – 62,5 %, по 2 сетке – 10 %, сварочные аэрозоли – 27,5 %, стаж более 6 лет).

II – 30 пациентов с умеренной пылевой нагрузкой (кремнеземсодержащая пыль, по 1 сетке – 20,3 %, по 2 сетке – 40,7 %, сварочные аэрозоли – 38 %, стаж менее 6 лет, либо прошло длительное (более 18 месяцев) время после прекращения контакта с пылью).

Общий трудовой стаж у пациентов 1 группы в среднем составил ($29,6 \pm 8,4$) лет, у больных 2 группы – ($20,2 \pm 5,6$) года. Стаж по профессиональной вредности для обследованных 1 группы составил в среднем ($14 \pm 4,8$) лет, для пациентов 2 группы – ($6,8 \pm 1,2$) лет.

В совокупность методов исследования вошли комплексное клиническое обследование, включающее комплексы рентгенологических и бактериологических методов, и специальные методы, обеспечивающие возможность оценки сурфактантной системы легких. Всем больным выполняли фибробронхоскопию, в процессе которой забирали бронхоальвеолярный смыв (БАС) [9]. Для объективизации дыхательной недостаточности была изучена функция внешнего дыхания при помощи пневмотахометрии, произведенной на аппарате Flowscreen (Erich Jaeger). Оценивали следующие показатели: ЖЕЛ, мощность выдоха, проба Тиффно. Биохимическое исследование в материале БАС включало определение общего белка (ОБ) по Лоури [10], общих фосфолипидов (ОФЛ) методом Фольча [11]. Для определения фракций фосфолипидов использовали метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Сорбфил марки ПТСХ-ПВ в системе хлороформ : метанол : вода в соотношении 65 : 25 : 4 [11]. Количественное соотношение фракций фосфолипидов оценивали с помощью разработанного нами компьютерного метода на основании вычисления площади и интенсивности пятен¹.

Полученные данные анализировали с помощью параметрических и непараметрических статисти-

¹ Пеленева И.М., Макарихин И.Ю. Компьютерный способ количественного определения фосфолипидов при тонкослойной хроматографии. Свидетельство об интеллектуальном продукте № 73200400041. Зарегистрирован ФГУП «ВНТИЦ» 12.02.2004

ческих методов: количественные показатели с помощью критерия Стьюдента (t), относительные величины посредством критерия углового преобразования Фишера (φ^*). Сравнительный анализ характера распределения спектра фосфолипидов производили с помощью критерия сопряженности Пирсона (χ^2), анализ зависимостей – посредством метода ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для вычислений ряда статистических показателей использовали встроенные инструменты Excel для

Windows. Различия данных в группах считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении групп по клинко-рентгенологическим формам обнаружено, что во всех группах преобладал инфильтративный туберкулез легких (табл. 1). Диссеминированный туберкулез легких диагностировали реже во всех группах наблюдения. По формам туберкулеза значимых различий между группами не установлено.

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп наблюдения по специфическому процессу

Показатели	Группа 1, n = 29		Группа 2, n = 30		Контроль, n = 32		$\varphi^*_{эмп}$ 1-3	p 1-3	$\varphi^*_{эмп}$ 2-3	p 2-3	$\varphi^*_{эмп}$ 1-2	p 1-2
	1		2		3							
	абс.	%	абс.	%	абс.	%						
Инфильтративный туберкулез	21	72,4	20	66,7	21	65,6	0,573	> 0,05	0,087	> 0,05	0,480	> 0,05
Диссеминированный туберкулез	2	6,9	4	13,3	4	12,5	0,746	> 0,05	0,098	> 0,05	0,829	> 0,05
Ограниченность легочного процесса 1-2 сегментами	17	58,6	18	60,0	15	46,8	0,920	> 0,05	1,038	> 0,05	1,108	> 0,05
Наличие фазы распада	16	55,1	24	80,0	16	50,0	0,404	> 0,05	2,532	< 0,01	2,073	< 0,05
Наличие бактериовыделения (бактериоскопически и/или культуральными методами)	15	51,7	22	73,3	20	62,5	0,532	> 0,05	1,521	> 0,05	2,007	< 0,05

Примечание: при этом для $p < 0,05$ $\varphi^*_{эмп}$ должно быть выше $\varphi^*_{крит} = 1,64$, для $p < 0,01$ выше $\varphi^*_{крит} = 2,28$.

Во всех группах наблюдения преобладала активная фаза специфического процесса с наличием деструкции легочной ткани, однако во второй группе доля лиц с деструкцией легочной ткани была значимо больше по сравнению с первой и контрольной группами (табл. 1). Закономерно, что доля бактериовыделителей также была больше среди больных второй группы, и значимо меньше в первой группе наблюдения по сравнению со второй (табл. 1).

Ни у одного больного основной группы не было рентгенологических признаков пневмокониоза,

никто не состоял на учете у профпатолога по поводу пневмокониоза или другой пылевой патологии.

Как известно, бронхоальвеолярный смыв содержит внутреннюю выстилку альвеол, – легочный сурфактант, а также содержимое терминальных бронхиол. При проведении бронхоальвеолярного лаважа оказалось, что введение стандартного объема физиологического раствора (200 мл) объем аспирата у разных больных значительно отличается в зависимости от выраженности пылевой нагрузки (табл. 2).

Таблица 2

Объем БАС, обструктивных нарушений ФВД у больных туберкулезом легких различных профессиональных групп

Показатель	M±m			Уровень значимости (t)		
	Группа 1, n = 29	Группа 2, n = 30	Контроль, n = 32	p 1-3	p 2-3	p 1-2
	1	2	3			
Объем БАС, мл	36,00±3,71	51,55±5,64	54,64±3,68	< 0,05	> 0,05	< 0,05
Фактическая мощность выдоха, л/с	3,06±0,41	3,04±0,40	3,84±0,31	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Фактическая мощность выдоха / Должная мощность выдоха, %	71,00±3,25	72,73±2,64	84,77±3,14	< 0,05	> 0,05	> 0,05
Фактическая мощность вдоха, л/с	2,50±0,31	4,77±1,38	3,67±0,24	> 0,05	> 0,05	> 0,05

По распространенности во всех группах чаще встречались ограниченные 1-2 сегментами про-

цессы, в 1 и контрольной группах преимущественно в правом легком (1 группа – 45,0 %, 2 группа –

28,8 %, контрольная группа – 44,7 %), а во 2 группе – двусторонне поражение (25,5 %, 37,3 % и 29,0 % соответственно). Большинство обследованных

больных являлись курильщиками (табл. 3), причем большинство из них выкуривали менее 10 сигарет в сутки.

Таблица 3

Наличие эндобронхита и курения у больных туберкулезом легких различных профессиональных групп

Показатель	Группа 1, n = 29		Группа 2, n = 30		Контроль, n = 32		Уровень значимости (φ*)		
	1		2		3		p 1-3	p 2-3	p 1-2
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Наличие эндобронхита	20	68,9	21	70,0	14	43,8	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Курение	22	75,9	26	86,7	26	81,3	> 0,05	> 0,05	p> 0,05

Вместе с тем, у больных первой группы достоверно чаще наблюдался неспецифический диффузный эндобронхит, как по сравнению с контрольной, так и по сравнению со 2 группой (обычно катаральный эндобронхит) (табл. 3). Закономерно, что развитие патологии бронхов в сочетании с легочным специфическим процессом сопровождалось нарушением функции внешнего дыхания, более выраженном у больных первой группы, формировались обструктивные нарушения вентиляции со значимым снижением скоростных показателей (табл. 2). По удельному весу курения различий в группах не было. Следовательно, с нарастанием стажа профессиональной вредности чаще развивается неспеци-

фическое воспаление в бронхах, сопровождающееся нарушением бронхиальной проходимости и уменьшением объема возврата лаважной жидкости, вне зависимости от курения табака.

Далее было установлено, что в бронхоальвеолярных смывах больных туберкулезом кониозоопасных профессий, особенно с массивной и длительной пылевой нагрузкой (1 группа), наблюдается некоторое увеличение содержания общего белка по сравнению с контрольной группой, но статистически это не доказано (табл. 4). Не обнаружено также достоверных различий в содержании ОФЛ в БАС больных туберкулезом различных профессиональных групп (табл. 4).

Таблица 4

Содержание общего белка (ОБ) и общих фосфолипидов (ОФЛ) у БАС больных туберкулезом различных профессиональных групп

Показатель	M±m			Уровень значимости (t)		
	Группа 1, n = 29	Группа 2, n = 30	Контрольная, n = 32	p 1-3	p 2-3	p 1-2
	1	2	3			
ОБ, г/л	2,78±0,36	2,56±0,41	2,01±0,30	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
ОФЛ, ммоль Р/л	1,88±0,47	1,65±0,20	1,93±0,23	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

Выявлена положительная корреляционная связь между содержанием ОБ в БАС и наличием эндобронхита ($r_s = 0,586, p < 0,05$), а также между количеством ОФЛ и клинико-рентгенологическими формами туберкулезного процесса ($r_s = 0,763, p < 0,05$), между ОФЛ и эндобронхитом ($r_s = 0,680, p < 0,01$) и между ОФЛ и длительностью вредного стажа ($r_s = 0,587, p < 0,05$). Обнаружено, что уровень ОБ в БАС меняется в зависимости от активности процесса. Так, у больных 1 группы с наличием участков деструкции легочной ткани содержание ОБ составило (3,16±0,49) г/л, что существенно превышало таковое у пациентов без деструкции, – (1,70±0,55) г/л ($p < 0,05$).

Уровень ОФЛ в БАС значимо различался только по некоторым формам туберкулезного процесса. У пациентов 1 группы более низкое содержание ОФЛ обнаружено при диссеминированном туберкулезе (0,95±0,25), ммоль Р/л, чем при инфильтративном (1,67±0,22), ммоль Р/л, $p < 0,05$; а у больных 2 группы достоверные различия наблюдались между ФКТ (1,25±0,16), ммоль Р/л, туберкулемами

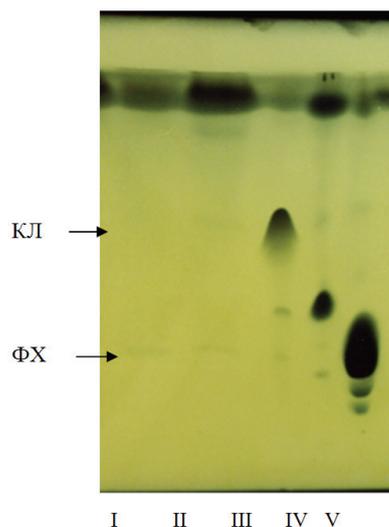


Рис. 1. Тонкослойная хроматография фосфолипидов: I, II – бронхоальвеолярные смывы, III–V – стандартные фосфолипиды (III – кардиолипин, IV – фосфатидилэтаноламин, V – фосфатидилхолин); окраска 10 % раствором фосфорномолибденовой кислоты

(1,25±0,05) ммоль Р/л, и инфильтративным туберкулезом (2,01±0,34) ммоль Р/л, $p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно.

При отсутствии значимых различий в уровне общих фосфолипидов легочного сурфактанта в материале БАС, необходимо сравнить фракционный фосфолипидный состав после разгонки в тонком слое силикагеля (рис. 1).

Результаты ТСХ фосфолипидов БАС показали, что среди фосфолипидов легочного сурфактанта наиболее распространены: кардиолипин (КЛ), в 1 группе он встречался у 96,6 % пациентов, во 2 группе – у 96,7 %, в контрольной – у 93,8 %. Вторым по частоте был фосфатидилхолин (ФХ): 1 группа – 72,4 %, 2 группа – 86,7 %, контрольная – 84,4 %. На третьем месте по частоте встречаемости был фосфатидилэтаноламин (ФЭА) (31,0 %, 13,3 %

и 31,3 % соответственно). Несколько реже определяли сфингомиелин (СФМ) (6,9 %, 16,7 %, 15,6 % соответственно) и минорные фракции, которые не были идентифицированы (X). Достоверных различий по частоте экспрессии фосфолипидов легочного сурфактанта между группами не выявлено.

При разгонке фосфолипиды определяли в разных сочетаниях и соотношениях (табл. 5). Выделено 8 вариантов комбинаций, из них наиболее часто определяли две: ФХ + ФЭА + КЛ (в 1 группе – 7 случаев, во 2 группе – 14 случаев, в контрольной группе – 8 случаев) и ФХ + КЛ (в 1 группе – 10 случаев, во 2 группе – 6 случаев, в контрольной группе – 9 случаев). На эти комбинации пришлось 58,6 % ($n = 17$) случаев в 1 группе, 66,7 % ($n = 20$) случаев во 2 группе и 53,1 % ($n = 17$) случаев в группе контроля.

Таблица 5

Варианты комбинаций фракций фосфолипидов в БАС больных туберкулезом различных профессиональных групп

Сочетание фосфолипидов при ТСХ	Группа 1, $n = 29$		Группа 2, $n = 30$		Контрольная, $n = 32$		$p (\chi^2)$		
	1		2		3		p_{1-3}	p_{2-3}	p_{1-2}
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Нет пятен	-	-	-	-	2	12,5	$\chi^2 = 14,324,$ $p < 0,05$	$\chi^2 = 15,298,$ $p < 0,05$	$\chi^2 = 6,379,$ $p > 0,05$
ФХ	1	3,4	1	3,3	3	9,5			
ФХ + ФЭА + X + КЛ	1	3,4	-	-	5	15,6			
СФМ + ФХ + ФЭА + КЛ	1	3,4	4	13,3	5	15,6			
СФМ + ФХ + КЛ	1	3,4	1	3,3	-	-			
ФХ + ФЭА + КЛ	7	24,1	14	46,7	8	25,0			
ФХ + КЛ	10	34,5	6	20,0	9	28,1			
КЛ	8	27,6	4	13,3	-	-			
Всего вариантов сочетаний	29	100,0	30	100,0	32	100,0			

Примечание: ФХ – фосфатидилхолин, ФЭА – фосфатидилэтаноламин, КЛ – кардиолипин, СФМ – сфингомиелин, X – неидентифицированные фосфолипиды

При сопоставлении спектра фосфолипидов у больных разных групп установлены статистически значимые различия в соотношении их комбинаций. Оказалось, что в обеих группах с профессиональной вредностью спектр фосфолипидов легочного сурфактанта в материале БАС имеет однонаправленные изменения и отличается от контрольной группы больных, у которых не было пылевой профессиональной вредности. Они касаются более частой экспрессии кардиолипина в группах с пылевым фактором. При этом кардиолипин чаще обнаруживался как в виде единственного фосфолипида, так и в составе других комбинаций, – ФХ и КЛ, ФХ, ФЭА и КЛ. В БАС 1 группы больных обнаруживалось частое сочетание фракций ФХ и КЛ, во 2 – ФХ, ФЭА и КЛ. В БАС контрольной группы комбинации ФХ и КЛ, а также ФХ, ФЭА и КЛ встречались в одинаковой доле случаев. Комбинации, содержащие СФМ, ФХ и КЛ, обнаруживались только в 1 и 2 группах (табл. 5).

У больных без пылевой нагрузки, в отличие от

лиц с пылевой вредностью, в ряде случаев при ТСХ фосфолипиды не обнаруживались вследствие малого количества исследуемого материала в большем объеме БАС (табл. 2, 5). При этом в качестве единственного фосфолипида обычно определялся фосфатидилхолин, основной наиболее поверхностно активный фосфолипид легочного сурфактанта, а не кардиолипин, как у больных 1 и 2 групп с пылевым профессиональным анамнезом (табл. 5). В вариантах комбинаций фосфолипидов легочного сурфактанта между больными двух профессиональных групп с различным уровнем интенсивности пылевого фактора значимых различий не установлено.

Внутри наиболее распространенных сочетаний фосфолипидов в БАС больных туберкулезом разных профессиональных групп также наблюдались различные их соотношения. Так, у больных 1 и 2 групп по сравнению с контрольной группой в комбинациях ФХ + КЛ и ФХ + ФЭА + КЛ обнаружено уменьшение доли ФХ (табл. 6, 7). При чем, в комби-

нации ФХ + ФЭА + КЛ снижение содержания ФХ во 2 группе статистически значимо, однонаправленные изменения уровня ФХ отмечаются и в 1 группе (табл. 6). Удельный вес ФХ в данном сочетании

при сравнении 1 и 2 группы находится на одном уровне. В то же время удельный вес кардиолипина в комбинации ФХ+ФЭА+КЛ выше в 1 и 2 группе, но статистически не доказано.

Таблица 6

Соотношение фосфолипидов в комбинации ФХ + ФЭА + КЛ в БАС больных туберкулезом различных профессиональных групп

Показатель	M ± m			Уровень значимости (t)		
	Группа 1, n = 7	Группа 2, n = 14	Контрольная, n = 8	p 1-3	p 2-3	p 1-2
	1	2	3			
ФХ, %	25,75±4,31	22,90±3,08	33,45±4,44	> 0,05	< 0,05	> 0,05
ФЭА, %	13,64±3,98	17,89±4,13	13,04±2,27	> 0,05	> 0,05	> 0,05
КЛ, %	60,52±7,36	59,21±5,56	53,50±3,55	> 0,05	> 0,05	> 0,05

В другой распространенной комбинации ФХ + КЛ в БАС больных с пылевым фактором, особенно с выраженным и длительным воздействием пыли в 1 группе, существенно ниже была доля фосфа-

тидилхолин ($p < 0,05$) и выше доля кардиолипина ($p < 0,05$) (табл. 6). Вместе с тем, между 1 и 2 группами значимых различий в соотношении ФХ и КЛ не выявлено.

Таблица 7

Соотношение фосфолипидов в комбинации ФХ + КЛ в БАС больных туберкулезом различных профессиональных групп

Показатель	M±m			Уровень значимости (t)		
	Группа 1, n = 10	Группа 2, n = 6	Контрольная, n = 9	p 1-3	p 2-3	p 1-2
	1	2	3			
ФХ, %	26,37±4,17	30,22±6,79	41,66±5,10	< 0,05	< 0,05	> 0,05
КЛ, %	73,63±6,17	70,62±6,16	58,34±7,10	< 0,05	< 0,05	> 0,05

В спектре фосфолипидов БАС различий по формам и фазам специфического процесса не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В основе патогенеза обоих заболеваний, пневмокониоза и туберкулеза, лежит патология альвеолярных макрофагов, которая усугубляется при кониотуберкулезе [12]. При пылевой патологии бронхов и паренхимы легких лежит многократный неэффективный фагоцитоз пылевых частиц вследствие отсутствия механизма разрушения пыли [6, 13, 14]. При фагоцитозе мелкодисперсных частиц кварца в интерстиции постоянно находятся источник окислительно-восстановительных процессов, поддерживающих формирование силикоза даже в отдаленном периоде [12, 14]. При туберкулезе – незавершенный фагоцитоз, вторичный макрофагальный иммунодефицит, на фоне гиперергии к МБТ и дисбаланса цитокинов. Иммуномодулирующая роль легочного сурфактанта в отношении активности макрофагов известна [15, 16, 17]. Исследования последних лет в основном сосредоточены на количестве и роли сурфактантных апопротеинов, несущих защитную функцию (SP-A, SP-D) [18, 19, 20]. Но собственно поверхностная активность зависит от количества и спектра фосфолипидов, составляющих монослойную мембрану легочного сурфактанта, а также от взаимодействия липидов и сурфактантных протеинов В и С [21, 22, 23]. Определенное нами соотношение фосфолипидов и

преобладание фосфатидилхолина в БАС соответствует данным литературы [24, 25]. Уменьшение содержания фосфатидилхолина в спектре фосфолипидов бронхоальвеолярных смывах у больных туберкулезом также соответствует данным литературы [9, 26]. Однако нами впервые выявлено большее снижение уровня фосфатидилхолина и повышение содержания кардиолипина у пациентов с пылевой профессиональной вредностью, что, по-видимому, связано с изменением мембранных комплексов легких при воздействии промышленной кварцсодержащей пыли еще до заболевания туберкулезом и соответствует стадии десквамативного альвеолита [27, 28].

Двойное нарушение структуры и функции сурфактантной системы легких туберкулезным воспалением и кварцсодержащей пылью приводят к своеобразию клинического течения туберкулеза на фоне субрентгенологической стадии пневмокониоза. Особенности клинического течения туберкулеза у больных кониозоопасных профессий без развития пневмокониоза заключаются в более выраженных фиброзных изменениях в легких, склонностью к замедленному рассасыванию и осумкованию инфильтратов [29, 30]. Результаты наших исследований показали, что у пациентов с туберкулезом на фоне пылевой профессиональной вредности в анамнезе чаще развивается диффузный эндобронхит и обструктивные нарушения функции

внешнего дыхания в виде снижения индекса «фактическая мощность выдоха / должная мощность выдоха» до (71,00±3,25) %. Эти явления связаны с неблагоприятным влиянием пыли не только на легочный, но и на бронхиолярный сурфактанты [28]. По нашим данным нарушается баланс в спектре фосфолипидов в сторону минорных малоактивных фракций, – кардиолипина, сфингомиелина.

Усиление фиброобразования происходит вследствие недостаточности функций сурфактантной системы легких по модуляции активности фибробластов [26, 31, 32]. Определенные нами биохимические сдвиги в структуре легочного сурфактанта являются ранним признаком дисметаболизма легочного сурфактанта, особенно важно эти сдвиги выявлять у людей с пылевой профессиональной вредностью без рентгенологических признаков пневмокониоза, для прогноза и профилактики состояний, обусловленных дефицитом сурфактанта у больных туберкулезом с повышенным риском развития пневмокониоза и кониотуберкулеза. Подобных исследований в литературе мы не встретили. Сурфактантзависимые состояния повышают риск неблагоприятного течения туберкулеза, замедленное и неполное рассасывания инфильтрата, прогрессирования, формирования больших остаточных изменений при туберкулезе легких. Выявленные нами биохимические изменения в структуре легочного сурфактанта (повышение удельного веса кардиолипина и сфингомиелина вместе со снижением доли фосфатидилхолина) является основанием для разработки методов коррекции антиателектатической, антифибротической, иммуномодулирующей функций сурфактантной системы легких, в том числе с введением экзогенного сурфактанта. Наиболее эффективны нативные препараты, которые содержат и фосфолипиды, и сурфактантные апопротеины [33, 34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фосфолипиды легочного сурфактанта в брон-

хоальвеолярном смыве больных туберкулезом различных профессиональных групп определяются в достаточном количестве и большом разнообразии сочетаний. Содержание общего белка и общих фосфолипидов у больных с пылевой профессиональной вредностью и без нее достоверно не отличаются.

У больных туберкулезом с пылевым профмаршрутом в анамнезе отмечается достоверное уменьшение возврата лаважной жидкости, ассоциированное с нарушением проходимости бронхов из-за развития эндобронхита и обструктивных нарушений функции внешнего дыхания, без рестриктивных сдвигов.

У больных туберкулезом с пылевой профессиональной вредностью у большей степени меняется биохимическая структура легочного сурфактанта в сторону появления и увеличения минорных неактивных фракций (кардиолипид, сфингомиелин) и уменьшения доли поверхностноактивного фосфатидилхолина. Это свидетельствует о наличии у больных биохимических признаков субрентгенологической стадии пневмокониоза, – десквамативного альвеолита.

Различные интенсивность и длительность воздействия пылевого фактора у больных 1 и 2 групп не сопровождались значимыми различиями в спектре фосфолипидов легочного сурфактанта, то есть сам факт работы в условиях промышленной запыленности сопровождается нарушением качества легочного сурфактанта, судя по его биохимическому составу.

Таким образом, определена роль биохимических критериев повреждения легочного сурфактанта как ранних молекулярных маркеров субрентгенологической стадии пневмокониоза у больных туберкулезом легких: снижение доли и количества фосфатидилхолина в сочетании с увеличением доли и количества кардиолипина и сфингомиелина.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Махонько М.Н. Анализ спорных вопросов дифференциальной диагностики пневмокониоза и туберкулеза легких. *International journal of experimental education*. 2016;3:70–71. Mahonko MN. Analysis of controversial issues of differential diagnosis of pneumoconiosis and pulmonary tuberculosis. *International journal of experimental education*. 2016;3:70–71. (In Russ.).
2. Popper H, Murer B. *Pulmonary Pathology*. Springer ; Cham. 2020:547–563.
3. Бабанов С.А., Стрижаков Л.А., Лебедева М.В. Пневмокониозы: современные взгляды. *Терапевтический архив*. 2019;91(3):107–113. Babanov SA, Strizhakov LA, Lebedeva MV. Pneumoconioses: modern views. *Therapeutic Archive = Terapevticheskij arhiv*. 2019;91(3):107–113. (In Russ.).
4. Лошилов Ю.А. Патогенез пневмокониоза (история вопроса и современные представления). *Пульмонология*. 1997;(4):82–86. Loshilov YuA. Pathogenesis of pneumoconiosis (background and current views). *Pulmonology = Pul'monologija*. 1997;(4):82–86. (In Russ.).
5. Косарев В.В., Жестков А.В., Бабанов С.А., Косов А.И. Клинико-функциональные особенности профессиональных заболеваний легких, вызванных воздействием малофиброгенных промышленных аэрозолей. *Пульмонология*. 2008;4:56–61. Kosarev VV, Zhestkov AV, Babanov SA, Kosov AI. Clinical and functional features of occupational lung diseases caused by exposure to low-fibrotoxic industrial aerosols. *Pulmonology = Pul'monologija*. 2008;4:56–61. (In Russ.).
6. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии. *Пульмонология*.

2000;3:10–18.

Velichkovsky VT. Molecular and cellular foundations of ecological pulmonology *Pulmonology = Pul'monologija*. 2000;3:10–18. (In Russ.).

7. Бекетов В.Д., Стрижаков Л.А., Лебедева М.В. Клиническое значение определения сурфактантных белков SP-A и SP-D в диагностике интерстициальных болезней легких у работающих в оптимальных и допустимых условиях труда. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017;9:108–109.

Beketov VD, Strizhakov LA, Lebedeva MV. Clinical significance of the determination of surfactant proteins SPA and SPA in the diagnosis of interstitial lung diseases in workers in optimal and acceptable working conditions. *Occupational medicine and industrial ecology = Pul'monologija Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2017;9: 108–109. (In Russ.).

8. Баутин А.Е., Авдеев С.Н., Сейлиев А.А. с соавт. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(9):6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.

Bautin AE, Avdeev SN, Seiliev AA et al. Inhalation therapy with surfactant in the complex treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberculosis and lung diseases = Tuberkulez i bolezni legkih*. 2020;98(9):6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>. (In Russ.).

9. Ерохин В.В., Филиппенко Л.Н. Бронхоальвеолярный лаваж в оценке структурной полноценности сурфактанта при туберкулезе легких. *Проблемы туберкулеза*. 1988;8:38–41.

Erokhin VV, Filippenko LN. Bronchoalveolar lavage in assessing the structural usefulness of surfactant in pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis problems = Problemy tuberkuleza*. 1988;8:38–41. (In Russ.).

10. Биохимические методы исследования в клинике (справочник) под ред. акад. проф. А.А. Покровского. М : Медицина ; 1969. 652 с. (С. 61–63).

Biochemical research methods in the clinic (handbook) ed. akad. prof. A.A. Pokrovsky. M : Medicine ; 1969; 652 p (pp. 61–63). (In Russ.).

11. Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов. М : Мир ; 1975; 324 с. (С. 150–167).

Kates M. Technique of lipidology. Isolation, analysis and identification of lipids. M : Mir ; 1975; 324 p. (pp. 150–167). (In Russ.).

12. Орлова Г.П., Яковлева Н.С., Орницан Э.Ю. Клинико-рентгенологические особенности проявлений силикотуберкулеза. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018;5:14–18. <http://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-5-14-18>.

Orlova GP, Yakovleva NS, Ornitsan EYu. Clinical and radiological features of manifestations of silicotuberculosis. *Occupational Medicine and Industrial Ecology = Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2018;5:14–18. (In Russ.). <http://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-5-14-18>.

13. Бабанов С.А., Стрижаков Л.А., Лебедева М.В. с соавт. Пневмокониозы: современные взгляды. *Терапевтический архив*. 2019;3:107–113.

Babanov SA, Strizhakov LA, Lebedeva MV et al. Pneumoconiosis: modern views. *Therapeutic Archive = Terapevticheskij arhiv*. 2019;3:107–113. (In Russ.).

14. Langley RJ. Fibrogenic and redox-related but not proinflammatory genes are upregulated in lewis rat Model of chronic silicosis. *J Toxicol Environ Health*. 2011;74(19):1261–1279.

15. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ерохина М.В. с соавт. Избирательное влияние легочного сурфактанта на разные субпопуляции альвеолярных макрофагов при туберкулезе. *Вестник РАМН*. 2012;11:23–28.

Erokhin VV, Lepekh LN, Erokhina MV et al. Selective effect of pulmonary surfactant on different subpopulations of alveolar macrophages in tuberculosis. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2012;11:23–28. (In Russ.).

16. Вассерман Е.Н. SP-D контролирует баланс Th1 и Th2 цитокинов и обладает признаками эндогенного фактора репрограммирования макрофагов. *Фундаментальные исследования*. 2010;6:28–36.

Wasserman EN. SPD controls the balance of Th1 and Th2 cytokines and has signs of endogenous macrophage reprogramming factor. *Fundamental research = Fundamental'nye issledovaniya*. 2010;6:28–36. (In Russ.).

17. Wright JR. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:58–68.

18. Kishore U, Greenhough TJ, Waters P. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors. *Mol Immunol*. 2006;43(9):1293–1315. <http://doi.org/10.1016/j.molimm.2005.08.004>.

19. Kremlev SG, Phelps DS. Surfactant protein A stimulation of inflammatory cytokine and immunoglobulin production. *Am J Physiol*. 1994;267(6 Pt 1):712–719. <http://doi.org/10.1152/ajplung.1994.267.6.L712>.

20. Журавлева Л.Н. Легочный сурфактант и патогенетическая роль сурфактантных протеинов SP-A и SP-D. *Охрана материнства и детства*. 2016;2(28):82–86.

Zhuravleva LN. Pulmonary surfactant and pathogenetic role of surfactant proteins SP-A and SP-D. *Maternal and Child Welfare = Ohrana materinstva i detstva*. 2016;2(28):82–86. (In Russ.).

21. Roldan N, Goormaghtigh E, Pérez-Gil J, Garcia-Alvarez B. Palmitoylation as a key factor to modulate SP-C-lipid interactions in lung surfactant membrane multilayers. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1848(1 Pt A):184–191. <http://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.10.009>.

22. Туровская А.А., Костина Е.М., Орлова Е.А., Трушина Е.Ю. Эволюция представлений о системе легочного сурфактанта. *Фарматека*. 2022;9:26–31. <http://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.9.26-31>.

Turovskaya AA, Kostina EM, Orlova EA, Trushina EY. Evolution of ideas about the system of pulmonary surfactant. *Pharmateca*. 2022;9:26–31. <http://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.9.26-31>. (In Russ.).

23. Ишутина О.В. Сурфактантная система легких. Обзорная статья. *Вестник ВГМУ*. 2021;20(4):7–17. <http://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.4.7>.

Ishutina OV. Surfactant system of the lungs. Review article. *VSU Bulletin = Vestnik VGMU*. 2021;20(4):7–17. <http://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.4.7>. (In Russ.).

24. Котович И.Л., Рутковская Ж.А. Динамика изменения уровня компонентов сурфактанта и продуктов перекисидации липидов и белков в бронхоальвеолярной жидкости при экспериментальном моделировании бронхолегочной дисплазии. БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сб. науч. тр. Белорус. гос. мед. ун-т; под ред. А.В. Сикорского, О.К. Дорониной. Вып. 6. Минск: РНМБ. 2016;240–244.

Kotovich IL, Rutkovskaya ZhA. Dynamics of changes in the level of surfactant components and lipid and protein peroxidation products in bronchoalveolar fluid during experimental modeling of bronchopulmonary dysplasia. BSMU in the vanguard of medical science and practice: collection of scientific tr. Byelorus. gos. med. un-t; edited by AV Sikorsky, OK Doronina. Issue 6. Minsk: RNMB. 2016;240–244. (In Russ.).

URL: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/12234>

25. Dushianthan A, Goss V, Cusack R et al. Phospholipid composition and kinetics in different endobronchial fractions from healthy volunteers. *BMC Pulm Med*. 2014;14:10. <http://doi.org/10.1186/1471-2466-14-10>.

26. Пеленева И.М. Индексы фосфолипидов бронхоальвеолярных смывов при туберкулезе легких на фоне лимфотропного введения изониазида. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2013;4:34–40.

Peleneva IM. Indices of phospholipids of bronchoalveolar flushes in pulmonary tuberculosis against the background of lymphotropic administration of isoniazid. *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2013;4:34–40. (In Russ.).

27. Артемова Л.В., Баскова Н.В., Бурмистрова Т.Б. с соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016;1:36–49.

Artemova LV, Basova NV, Burmistrova TB et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pneumoconiosis. *Occupational Medicine and Industrial Ecology = Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2016;1:36–49. (In Russ.).

28. Корж Е.В., Процюк Р.Г., Валуцина В.М., Норейко С.Б. Сурфактант легких и его роль в патогенезе пылевых заболеваний органов дыхания у горнорабочих угольных шахт. *Врачебное дело*. 1992;11–12:61–64.

Korzh EV, Protsyuk RG, Valutsina VM, Noreiko SB. Lung surfactant and its role in the pathogenesis of dust diseases of the respiratory organs in coal mine workers. *Medical Business = Vrachebnoe delo*. 1992;11–12:61–64. (In Russ.).

29. Бурухина Л.В., Ждакаев М.С., Перминова И.В., Тюрин Ж.Г. Прогностическая значимость эндопульмональной цитограммы при туберкулезе легких у работников кониозоопасных производств с сопутствующим хроническим бронхитом. *Медицина труда и промышленная экология*. 2007;10:31–36.

Burukhina LV, Zhdakaev MS, Perminova IV, Tyurina ZhG. Prognostic significance of endopulmonary cytogram in pulmonary tuberculosis in workers of coniozoo-hazardous industries with concomitant chronic bronchitis. *Occupational Medicine and Industrial Ecology = Medicina truda i promyshlennaja jekologija*. 2007;10:31–36. (In Russ.).

30. Пеленева И.М. Особенности течения туберкулеза легких у больных различных профессиональных групп в зависимости от состояния сурфактантной системы легких. Дисс. ...кандидата медицинских наук. – Новосибирский государственный медицинский университет. Новосибирск, 1998; 196 с. (С. 96–117).

Peleneva IM. Features of the course of pulmonary tuberculosis in patients of various occupational groups depending on the state of the surfactant system of the lungs. Dis. ...candidate of medical sciences. Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk, 1998; 196 p. (pp. 96–117). (In Russ.).

URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_37315548_15306069.pdf

31. Guzman E, Santini E. Lung surfactant-particles at fluid in terfaces for toxicity assessments. *Curr Opin Colloid Interface Sci*. 2019;39:24–39.

32. Мизев А.И., Шмыров А.В., Мизева И.А. с соавт. Функциональная диагностика сурфактантзависимых состояний при заболеваниях легких на основе анализа поверхностно-активных свойств барботатов выдыхаемого воздуха. *Вестник Пермского федерального исследовательского центра*. 2021;1:64–72.

Mizev AI, Shmyrov AV, Mizeva IA et al. Functional diagnostics of surfactant-dependent conditions in lung diseases based on the analysis of surface-active properties of exhaled air barbotates. *Bulletin of the Perm Federal Research Center = Vestnik Permskogo federal'nogo issledovatel'skogo centra*. 2021;1:64–72. (In Russ.).

33. Кузубова Н.А., Волчков В.А., Пискунов Д.П. с соавт. Использование ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Маркеры эффективности. РМЖ. *Медицинское обозрение*. 2022;6(7):352–359. <http://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-352-359>.

Kuzubova NA, Volchikov VA, Piskunov DP et al. The use of inhaled surfactant in the complex treatment of severe pneumonia associated with COVID-19. Markers of effectiveness. breast cancer. *Medical review*. 2022;6(7):352–359. <http://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-352-359>. (In Russ.).

34. Echaide M, Autilio Ch, Attoyo R, Perez-Gil J. Restoring pulmonary surfactant membranes and films at the respiratory surface. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2017;1859(9 Pt B):1725–1739. <http://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.03.015>.

35. Ерохин В.В., Ловачева О.В., Лепеха Л.Н. с соавт. Комплексное лечение деструктивного туберкулеза легких с использованием препарата нативного сурфактанта «сурфактант-БЛ». Методические рекомендации ЦНИИТ РАМН. М.: 2010. 24 с.

Erokhin VV, Lovacheva OV, Lepekha LN et al. Complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis using the native surfactant “surfactant-BL”. Methodological recommendations of the Central Research Institute of the Russian Academy of Medical Sciences. Moscow : 2010. 24 p. (In Russ.).

URL: <https://biosurf.ru/upload/iblock/df5/df56028a0ea8393affa0c65d5f30fd45.pdf>

Сведения об авторе

И.М. Пшеничникова

– доктор медицинских наук, доцент, im_p@rambler.ru, ORCID ID: 0000-0002-6123-0673

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическая экспертиза

Получено разрешение этического комитета Пермского государственного медицинского университета.

Информированное согласие

От всех больных получено добровольное информирование согласие на участие в исследовании.

Статья поступила в редакцию 14.11.2022; одобрена после рецензирования 21.03.2023; принята к публикации 02.05.2023.

Information about the author

I.M. Pshenichnikova

– Doctor of Science (Medicine), Associate Professor. im_p@rambler.ru, ORCID ID: 0000-0002-6123-0673

Conflicts of interests

The author declares no conflicts of interests.

Funding source

The author states that there is no external funding for the study.

Ethics approval

Permission of the Perm State Medical University Ethics Committee was obtained.

Informed consent

Voluntary informed consent to participate in the study was obtained from all patients.

The article was submitted 14.11.2022; approved after reviewing 21.03.2023; accepted for publication 02.05.2023.