

УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ **Том 20**

№ 3

2021

URAL MEDICAL JOURNAL

Главный редактор

Ковтун О.П., Екатеринбург, Россия

Editor-in-chief

Kovtun Olga P., Ekaterinburg, RF

Заместитель главного редактора

Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия

Deputy Editor-in-chief

Vakhlova Irina V., Ekaterinburg, RF

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Базарный В.В., Екатеринбург, Россия
Борзунов Д.Ю., Екатеринбург, Россия
Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия
Волкова Л.И., Екатеринбург, Россия
Изможерова Н.В., Екатеринбург, Россия
Лещенко И.В., Екатеринбург, Россия
Максимов Д.М., Екатеринбург, Россия
Обоскалова Т.А., Екатеринбург, Россия
Руднов В.А., Екатеринбург, Россия
Смоленская О.Г., Екатеринбург, Россия
Уфимцева М.А., Екатеринбург, Россия

EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Bazarnyi, Ekaterinburg, RF
Dmitry Yu. Borzunov, Ekaterinburg, RF
Irina V. Vakhlova, Ekaterinburg, RF
Larisa I. Volk, Ekaterinburg, RF
Nadezhda V. Izmoz, Ekaterinburg, RF
Igor V. Leshchenko, Ekaterinburg, RF
Dmitry M. Maksimov, Ekaterinburg, RF
Tatiana A. Oboskalova, Ekaterinburg, RF
Vladimir A. Rudnov, Ekaterinburg, RF
Olga G. Smolens, Ekaterinburg, RF
Marina A. Ufimtseva, Ekaterinburg, RF

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Важенин А.В., Челябинск, Россия
Голухова Е.З., Москва, Россия
Стародубов В.И., Москва, Россия
Баранов А.А., Москва, Россия
Драпкина О.М., Москва, Россия
Кутепов С.М., Екатеринбург, Россия
Москалёв А.А., Сыктывкар, Россия
Намазова-Баранова Л.С., Москва, Россия
Усачёв Д.Ю., Москва, Россия
Jes Olesen, Копенгаген, Дания
Juriy Wybe Wladimiroff, Кембридж, Великобритания

EDITORIAL COUNCIL

Andrey V. Vazhenin, Chelyabinsk, RF
Elena Z. Golukhova, Moscow, RF
Vladimir I. Starodubov, Moscow, RF
Alexander A. Baranov, Moscow, RF
Oxana M. Drapkina, Moscow, RF
Sergey M. Kutepov, Ekaterinburg, RF
Alexey A. Moskaev, Syktyvkar, RF
Leyla S. Namazova-Baranova, Moscow, RF
Dmitrij Yu. Usachev, Moscow, RF
Jes Olesen, Copenhagen, Denmark
Juriy Wybe Wladimiroff, Cambridge, United Kingdom

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ АНАСТОМОЗОВ С ЦЕЛЬЮ КУПИРОВАНИЯ СИНДРОМА ФЕТО-ФЕТАЛЬНОЙ ТРАНСФУЗИИ У МОНОХОРИАЛЬНЫХ ДИАМИНИОТИЧЕСКИХ ДВОЕН	4
<i>М.В. Павличенко, Н.В. Косовцова, Т.В. Маркова, Я.Ю. Поспелова</i>	
ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОЛЕКУЛ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОНАЛЬНОЙ СЕТИ BDNF И GDNF В ПУПОВИННОЙ КРОВИ ПЛОДА	14
<i>О.В. Рождественская, А.А. Кокая, В.Ф. Беженарь, Н.А. Щелчкова</i>	
МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР КАК ПРЕДИКТОР ТЯЖЕСТИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР	21
<i>И.В. Кондратюк, Ю.В. Каракулова, М.М. Падруль, Е.В. Турова</i>	
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУЖСКОГО ФАКТОРА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ	27
<i>Е.В. Кудрявцева, Н.Н. Потапов, В.В. Ковалев</i>	
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	33
<i>В.Ф. Долгушина, Е.С. Алиханова, М.В. Асташкина, Л.А. Смольникова</i>	
ВОЗМОЖНОСТИ БИОИМПЕДАНСНОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	38
<i>В.В. Кириллова, Л.А. Соколова, В.Н. Мещанинов, В.С. Мякотных</i>	
ЗАВИСИМОСТЬ СОСТОЯНИЯ ПРИСТЕНОЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ОТ АКТИВНОСТИ HELICOBASTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА	44
<i>Г.Б. Исаев, М.Р. Ибрагимов, Т.Г. Салимов</i>	
КРИОДЕСТРУКЦИЯ РЕЦИДИВНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ	49
<i>Н.П. Зеленков, Р.Н. Волошин, А.П. Светицкий, А.В. Снитко</i>	
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВЛИЯНИЯ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ	54
<i>М.А. Енгибарян, И.С. Костоев, А.Ю. Максимов, В.А. Проходная, В.И. Кононенко, С.Ю. Максуюков</i>	
ШЕПОТНЫЙ АНАЛИЗАТОР СЛУХА — АППАРАТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ РАННЕЙ ТУГОУХОСТИ	62
<i>В.И. Мартюшева</i>	
ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С АТРОФИЧЕСКИМИ РУБЦАМИ ПОСТАКНЕ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ЛАЗЕРНОЙ АБЛЯЦИИ	67
<i>М.А. Уфимцева, Н.В. Симонова, Ю.М. Бочкарев</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛА	73
<i>М.А. Додохова, А.В. Сафроненко, И.М. Котиева, Е.Ф. Комарова, В.Г. Трепель, М.С. Алхусейн-Кулягинова, Д.Б. Шпаковский, Е.Р. Милаева</i>	
РЕСУРСНЫЙ ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ КАДРОВОЙ ПОЛИТИКИ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ	78
<i>А.Ф. Чернавский, И.Н. Болтасев, Л.А. Гаркушева</i>	
ОЦЕНКА ОСВЕДОМЛЕННОСТИ РАБОТНИКОВ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН (БЮРО) О ПРОФИЛАКТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ	85
<i>Е.Н. Москвина, А.Р. Абдрахманов, М.И. Тимерзянов, А.Р. Шарифутдинова</i>	
ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ	
УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕГКИХ В ДИАГНОСТИКЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАСТОЙНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	90
<i>Н.В. Изможжорова, А.А. Попов, Л.И. Кадников, И.Н. Леухненко, В.М. Бахтин</i>	

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

EXPERIENCE WITH DIFFERENT TECHNIQUES OF LASER COAGULATION OF PLACENTAL ANASTOMOSES TO RELIEVE FETO-FETAL TRANSFUSION SYNDROME IN MONOCHORIONIC DIAMNIOTIC TWINS	4
<i>M.V. Pavlichenko, N.V. Kosovtsova, T.V. Markova, J.Y. Pospelova</i>	
VALUE OF BDNF AND GDNF EXTRACELLULAR REGULATORY MOLECULES IN FETAL UMBILICAL CORD BLOOD. CLINICAL STUDY	14
<i>O.V. Rozhdestvenskaya, A.A. Kokaya, V.F. Bezhenar, N.A. Shelchkova</i>	
CEREBRAL NEUROTROPHIC FACTOR AS A PREDICTOR OF THE SEVERITY OF HYPERTENSIVE COMPLICATIONS IN PREGNANCY	21
<i>I.V. Kondratiuk, Y.V. Karakulova, M.M. Padrul, E.V. Turova</i>	
PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF THE MALE FACTOR IN AN UNCOMPLETED PREGNANCY	27
<i>E.V. Kudryavtseva, N.N. Potapov, V.V. Kovalev</i>	
INFLAMMATORY CHANGES IN THE PLACENTA IN ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY	33
<i>V.F. Dolgushina, E.S. Alikhanova, M.V. Astashkina, L.A. Smolnikova</i>	
POSSIBILITIES OF BIOIMPEDANCE METHOD OF INVESTIGATION OF ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE	38
<i>V.V. Kirillova, L.A. Sokolova, V.N. Meshchaninov, V.S. Myakothyh</i>	
DEPENDENCE OF THE STATE OF THE LARGE INTESTINE PARIETAL MICROFLORA ON THE ACTIVITY OF HELICOBACTER PYLORI ASSOCIATED CHRONIC GASTRITIS	44
<i>H.B. Isayev, M.R. Ibrahimov, T.H. Salimov</i>	
CRYODESTRUCTION OF RECURRENT MALIGNANT SKIN TUMORS OF DIFFERENT LOCALIZATIONS IN POLYCLINICS	49
<i>N.P. Zelenkov, R.N. Voloshin, A.P. Svetitsky, A.V. Snitko</i>	
GENETIC FACTORS INFLUENCE THE SURVIVAL RATE OF PAROTID SALIVARY GLAND CANCER PATIENTS	54
<i>M.A. Engibaryan, I.S. Kostoev, A.Ju. Maksimov, V.A. Prohodnaja, V.I. Kononenko, S.Ju. Maksjukov</i>	
WHISPER HEARING ANALYZER — A DEVICE FOR PREVENTIVE EXAMINATIONS TO DETECT EARLY HEARING LOSS	62
<i>V.I. Martiusheva</i>	
STUDY OF QUALITY OF LIFE INDICATORS IN PATIENTS WITH ATROPHIC POSTACNE SCARS AFTER LASER ABLATION TECHNIQUES	67
<i>M.A. Ufimtseva, N.V. Simonova, Yu.M. Bochkarev</i>	
STUDY OF ACUTE ORAL TOXICITY OF ORGANOTIN COMPOUNDS CONTAINING A 2,6-DI-TERT-BUTYLPHENOL FRAGMENT	73
<i>M.A. Dodokhova, A.V. Safronenko, I.M. Kotieva, E.F. Komarova, V.G. Trepel, M.S. Alkhuseyn-Kulyaginova, D.B. Shpakovskiy, E.R. Milaeva</i>	
RESOURCE-BASED APPROACH TO DEFINING HUMAN RESOURCE POLICY IN MEDICAL ORGANIZATIONS	78
<i>A.F. Chernavsky, I.N. Boltasev, L.A. Garkusheva</i>	
ASSESSMENT OF AWARENESS OF WORKERS OF THE FORENSIC MEDICAL SERVICE OF THE REPUBLIC OF TATARSTAN (BUREAU) ABOUT TUBERCULOSIS INFECTION	85
<i>E.N. Moskvina, A.R. Abdrakhmanov, M.I. Timerzyanov, A.R. Sharafutdinova</i>	
LITERATURE REVIEWS	
PULMONARY ULTRASOUND IN THE DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CONGESTION IN HEART FAILURE	90
<i>N.V. Izmozherova, A.A. Popov, L.I. Kadnikov, I.N. Leukhnenko, V.M. Bakhtin</i>	

Оригинальная статья

@ Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Маркова Т.В., Поспелова Я.Ю., 2021

УДК: 618.252-089

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-4-13

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ ПЛАЦЕНТАРНЫХ АНАСТОМОЗОВ С ЦЕЛЬЮ КУПИРОВАНИЯ СИНДРОМА ФЕТО-ФЕТАЛЬНОЙ ТРАНСФУЗИИ У МОНОХОРИАЛЬНЫХ ДИАМНИОТИЧЕСКИХ ДВОЕН

М.В. Павличенко, Н.В. Косовцова, Т.В. Маркова, Я.Ю. Поспелова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества»
Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. В последние годы проблема многоплодия приобрела особую значимость, что связано с неуклонным ростом частоты многоплодной беременности во всем мире. Синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ) является классическим примером несбалансированного функционирования плацентарных анастомозов, что приводит к трансфузии крови между плодами. Частота встречаемости данного синдрома в группе монохориальных диамниотических двоен составляет от 8% до 15% и при отсутствии своевременной диагностики и внутриутробной коррекции приводит к смерти одного или обоих плодов в 70-100% случаев. Представляет научный интерес вопрос влияния различных методов внутриутробной хирургической коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии (СФФТ) при монохориальном диамниотическом многоплодии на перинатальные исходы. **Цель исследования** — изучить влияние разных видов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов (ЛКПА) на перинатальные исходы при внутриутробной хирургической коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии (СФФТ). **Материалы и методы.** В зависимости от применяемой хирургической техники женщины были разделены на три группы: метод тотальной коагуляции плацентарных анастомозов — 1 группа (58 беременных); метод селективной коагуляции плацентарных анастомозов — 2 группа (67 беременных); метод последовательной селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов — 3 группа (62 беременных). **Результаты.** Нами были проанализированы результаты внутриутробной хирургической коррекции СФФТ различными методами лазерной коагуляции плацентарных анастомозов 187 женщинам с монохориальным диамниотическим типом плацентации II-IV степеней по Quintero. Мы получили статистически достоверные различия по многим показателям перинатального периода в зависимости от применяемого метода ЛКПА. **Обсуждение.** Последовательная селективная ЛКПА зарекомендовала себя наиболее эффективной, безопасной и перспективной методикой коррекции СФФТ. Полученные данные указывают на возможные пути улучшения показателей пролонгирования беременности и выживаемости плодов после применения внутриутробной хирургической коррекции сосудистых анастомозов плаценты. **Заключение.** Последовательная селективная ЛКПА зарекомендовала себя как лучшая методика для коррекции СФФТ с наименьшими перинатальными потерями и послеоперационными осложнениями, а также наиболее высокой эффективностью.

Ключевые слова: фето-фетальный трансфузионный синдром, монохориальная диамниотическая двойня, лазерная коагуляция плацентарных анастомозов, перинатальные исходы.

Цитирование: Опыт применения различных методик лазерной коагуляции плацентарных анастомозов с целью купирования синдрома фето-фетальной трансфузии у монохориальных диамниотических двоен / М. В. Павличенко, Н. В. Косовцова, Т. В. Маркова, Я. Ю. Поспелова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 4-13. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-4-13.

Cite as: Experience with different techniques of laser coagulation of placental anastomoses to relieve feto-fetal transfusion syndrome in monochorionic diamniotic twins / M. V. Pavlichenko, N. V. Kosovtcova, T. V. Markova, J. Y. Pospelova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 4-13. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-4-13

Рукопись поступила: 25.02.2021. Принята в печать: 01.06.2021

EXPERIENCE WITH DIFFERENT TECHNIQUES OF LASER COAGULATION OF PLACENTAL ANASTOMOSES TO RELIEVE FETO-FETAL TRANSFUSION SYNDROME IN MONOCHORIONIC DIAMNIOTIC TWINS

M.V. Pavlichenko, N.V. Kosovtcova, T.V. Markova, J.Y. Pospelova

Ural Research Institute for Maternal and Child Welfare, Ekaterinburg, Russian Federation

Introduction. In recent years, the problem of multiple fetuses has become particularly important, which is associated with a steady increase in the frequency of multiple pregnancies worldwide. The feto-fetal transfusion syndrome (FFTS) is a classic example of unbalanced functioning of placental anastomoses, which leads to transfusion between fetuses. The incidence of this syndrome in a group of monochorionic diamniotic twins ranges from 8% to 15% and, in the absence of timely diagnosis and intrauterine correction, leads to death of one or both fetuses in 70-100% of cases. The effect of different methods of intrauterine surgical correction of FFTS in monochorionic diamniotic multiple fetuses on perinatal outcomes is of scientific interest. **Purpose of the study** — to investigate the effect of different types of laser coagulation of placental anastomosis (LCPA) on perinatal outcomes in intrauterine surgical correction of FFTS. **Materials and methods.** Depending on the surgical technique used, women were divided into three groups: the total placental anastomosis coagulation method, Group 1 (58 pregnant women); the selective placental anastomosis coagulation method, Group 2 (67 pregnant women); the sequential selective laser coagulation of placental anastomoses, Group 3 (62 pregnant women). **Results.** We analyzed the results of intrauterine surgical correction of FFTS by different methods of laser coagulation of placental anastomoses in 187 women with monochorionic diamniotic type of placentation of II-IV degrees according to Quintero. We obtained statistically significant differences in many perinatal period indices depending on the LCPA method used. **Discussion.** Sequential selective LCPA has proven to be the most effective, safe, and promising technique for correction of FFTS. The data obtained indicate possible ways to improve pregnancy prolongation and fetal survival rates after the use of intrauterine surgical correction of placental vascular anastomoses. **Conclusion.** Sequential selective LCPA has proven to be the best technique to correct FFTS with the least perinatal losses and postoperative complications, as well as the highest efficacy.

Keywords: feto-fetal transfusion syndrome, monochorionic diamniotic twins, laser coagulation of placental anastomoses, perinatal outcomes.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы проблема многоплодия приобрела особую значимость, что связано с неуклонным ростом частоты многоплодной беременности во всем мире, обусловленным широким внедрением в практику вспомогательных репродуктивных технологий. Широкое использование вспомогательных репродуктивных технологий с применением микроинвазивных методик наряду с возрастающим материнским возрастом привело к тому, что частота возникновения многоплодия составляет около 68% всех наступивших беременностей в данной группе женщин [1-5].

Многоплодие относится к беременности высокого риска в связи со значительным риском развития осложнений со стороны матери: ранние репродуктивные потери, гипертензивные расстройства, анемия, кровотечение, оперативное родоразрешение, осложнения послеродового периода. Осложнениями со стороны плодов при многоплодии являются задержка роста одного или обоих плодов, недоношенность, повышенная частота врожденной аномалии развития [6-8].

Высокая заболеваемость и смертность при монохориальной двойне по сравнению с дихориальной в основном связаны с особенностями ангиоархитектуры монохориальной плаценты. Плацентарные анастомозы, объединяющие системы кровообращения двух плодов, являются патогенетической основой развития специфических осложнений: синдрома фето-фетальной трансфузии (СФФТ), синдрома анемии-полицитемии (САП),

синдрома олигурии-полиурии (СОП), синдрома избирательного замедления роста плода (СЗР), синдрома обратной артериальной перфузии (СОАП). Указанные осложнения повышают риск как перинатальных потерь, так и перинатальной заболеваемости [9-12].

Несмотря на многочисленные исследования, направленные на совершенствование акушерской тактики и неонатальной помощи детям, новорожденные от многоплодной беременности представляют группу высокого риска развития перинатальных осложнений. Выявлено увеличение внутриутробной гибели плодов из монохориальных диамниотических двоен в четыре раза, перинатальной смертности — в 10 раз, неонатальной смертности — в шесть раз, частоты ДЦП у детей — в 3-7 раз по сравнению с одноплодной беременностью [13-16].

Использование во время беременности современных методов лучевой диагностики позволяет с большей долей вероятности диагностировать внутриутробную патологию плода. Новые возможности открывают малоинвазивные и фетоскопические внутриутробные манипуляции. Терапия плода — относительно молодое, но постоянно развивающееся направление перинатальной медицины. Современные возможности фетальной хирургии повышают вероятность сохранения жизни обоих плодов, однако их влияние на улучшение прогноза для здоровья ребенка нуждается в дополнительном изучении и уточнении [17-21].

Как естественное течение беременности при монохориальном типе плацентации, так и фе-

тальное хирургическое вмешательство повышают риск преждевременных родов, перинатальных потерь, длительность интенсивной терапии и тяжесть как респираторных, так и неврологических нарушений у новорожденных. Важной задачей является определение оптимального времени и метода лечения СФФТ. Различия в технике выполнения операции связаны с последовательностью и степенью селективности. На сегодняшний день различают несколько методик лазерной коагуляции плацентарных анастомозов:

1. Тотальная лазерная коагуляция плацентарных анастомозов. При этой хирургической методике процедура коагуляции осуществляется со всеми сосудами, проникающими через разделительную мембрану, независимо от того, анастомозируют они или нет.

2. Селективная лазерная коагуляция плацентарных анастомозов. При использовании этой методики воздействие осуществляется на анастомозирующие сосуды.

3. Последовательная селективная лазерная коагуляция плацентарных анастомозов. При использовании этого метода сосудистые анастомозы подвергаются лазерной коагуляции последовательно: сначала артериовенозные анастомозы от донора к реципиенту, затем артериовенозные анастомозы от реципиента к донору. Остается нерешенным вопрос об очередности коагуляции поверхностных и глубоких артериовенозных анастомозов.

4. Метод Соломона. Лазерные импульсы коагулируют области плаценты, между уже прожженными анастомозами, предположительно содержащими глубоко расположенные сосуды, соединяющие близнецов, которые не обнаруживаются при эндоскопии. Данный метод мы не использовали в связи с большим количеством осложнений.

После адекватно проведенной внутриутробной хирургической коррекции СФФТ методом лазерной коагуляции плацентарных анастомозов неонатальные исходы у детей из монохориальных двоен будут эквивалентны аналогичным исходам у новорожденных из неосложненных беременностей того же гестационного срока. Большое значение имеет возможность пролонгировать беременность до сроков жизнеспособности плодов [22, 23].

Представляет научный интерес вопрос влияния различных методов внутриутробной хирургической коррекции СФФТ при монохориальном диамниотическом многоплодии на перинатальные исходы.

В целях разработки оптимальных методов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов для купирования СФФТ, улучшения показателей перинатальной заболеваемости и смертности большое значение имеет междисциплинарное взаимодействие команды специалистов (акушеры-гинекологи, реаниматологи-анестезиологи, ультразвуковые специалисты, неонатологи, неврологи).

На протяжении последних 20 лет Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» МЗ РФ занимается проблемами монохориального многоплодия [1, 6]. С 2010 г. внедрены методы хирургической коррекции СФФТ при осложненном монохориальном многоплодии [9]. Изучение перинатальных исходов у детей из монохориальных диамниотических двоен явилось закономерным этапом продолжения исследовательской работы [10].

Цель исследования — изучить влияние разных видов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов (ЛКПА) на перинатальные исходы при внутриутробной хирургической коррекции СФФТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено ретроспективное исследование по типу «случай-контроль» и проанализированы результаты внутриутробной хирургической коррекции СФФТ методом лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у 187 женщин с монохориальным диамниотическим типом плацентации II-IV степени по Quintero. В зависимости от применяемой хирургической техники женщины были поделены на три группы: метод тотальной коагуляции плацентарных анастомозов — 1 группа (58 беременных); метод селективной коагуляции плацентарных анастомозов — 2 группа (67 беременных); метод последовательной селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов — 3 группа (62 беременных).

Все группы наблюдаемых беременных достоверно не различались по возрасту, соматическому анамнезу (табл. 1), акушерско-гинекологическому анамнезу (табл. 2), неспецифическим осложнениям течения монохориальной беременности. Все наблюдаемые беременные были в возрасте от 20 до 36 лет, показатель среднего возраста составил $28 \pm 5,4$ года в 1 группе, $26 \pm 4,8$ года — во 2 группе и $29 \pm 3,6$ лет — в 3 группе.

Таблица 1
Соматический анамнез обследованных пациенток

Группы соматических заболеваний	Количество пациенток						*Достоверность различий
	1 группа		2 группа		3 группа		
	58 беременных		67 беременных		62 беременных		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Гипертоническая болезнь	10	17,2	11	16,4	10	16,1	p>0,05
Заболевания органов дыхания	6	10,3	7	10,4	6	9,6	p>0,05
Заболевания желудочно-кишечного тракта	10	17,2	10	14,9	9	14,5	p>0,05
Болезни крови (анемия)	17	29,3	20	29,9	18	29,0	p>0,05
Всего	43	74,1	48	71,6	43	69,4	

Примечание: * — достоверность оценивалась между аналогичными показателями всех групп: 1:2; 1:3; 2:3.

В таблице 2 отражены особенности акушерско-гинекологического анамнеза пациенток наблюдаемых групп.

Таблица 2
Акушерско-гинекологический анамнез наблюдаемых пациенток

Акушерско-гинекологический анамнез	Количество пациенток						*Достоверность различий
	1 группа		2 группа		3 группа		
	58 беременных		67 беременных		62 беременных		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Хроническая внутриматочная инфекция	9	15,5	11	16,4	10	16,1	p>0,05
Использование вспомогательных репродуктивных технологий	3	5,2	4	6,0	4	6,5	p>0,05
Медицинские аборты в анамнезе	15	25,9	17	25,4	15	24,2	p>0,05
Первобеременные	6	10,3	7	10,4	6	9,7	p>0,05
Повторно беременные, первородящие	20	34,5	22	32,8	20	32,3	p>0,05
Повторнородящие	29	50,0	34	50,8	32	51,6	p>0,05
Невынашивание в анамнезе	19	32,8	22	32,8	20	32,3	p>0,05

Примечание: * — достоверность оценивалась между аналогичными показателями всех групп: 1:2; 1:3; 2:3.

Одним из наиболее часто встречающихся при СФФТ осложнений, которое во всех случаях сопровождалось выраженным многоводием, была истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), наблюдающаяся у 9 (15,5%) женщин 1 группы, у 11 (16,4%) беременных 2 группы и у 10 (16,1%) пациенток 3 группы. Всем пациентам проводилась коррекция ИЦН акушерским пессарием.

Наиболее частые осложнения, встречающиеся при СФФТ, которые во всех случаях сопровождались выраженным многоводием: истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) (12,8% случаев), преждевременный разрыв плодного пузыря (24,6% наблюдений). Большую долю занимали пациентки с СФФТ III степени по Quintero. Пациентки с IV степенью трансфузии встречались в 7,2% случаев. Преждевременный разрыв плодного пузыря был зафиксирован примерно в четверти наблюдений: у 15 (25,9%) женщин, 17 (25,4%) пациенток и 15 (24,2%) беременных соответственно. Преэклампсия и отслойка нормально расположенной плаценты встречались в единичных наблюдениях: у одной (1,7%) и двух (3,4%) беременных соответственно в 1 группе, у трех (4,5%) и двух (3,0%) женщин из 2 группы, у трех (4,8%) и двух (3,2%) пациенток 3 группы. Группы были сопоставимы по показателям соматического статуса, акушерско-гинекологического анамнеза, осложнениям беременности.

Критерием включения пациенток в исследование являлся диагноз СФФТ II-IV степени, установленный пренатально при проведении ультразвукового исследования.

Критерии исключения: наличие у пациенток СФФТ I степени с купированием симптомов при динамическом наблюдении тройни, с ультразвуковыми признаками СФФТ у плодов, наличие синдрома селективной задержки роста плода донора, диссоциированное развитие плодов, беременные с тяжелой экстрагенитальной патологией (сахарным диабетом, врожденными пороками развития женских половых органов, множественной миомой матки).

Для оценки показателя эффективности мы использовали фактор живорождения хотя бы одного плода. У женщин 1 группы абляция кровеносных сосудов проводилась вдоль разделительной линии между близнецами. При этой хирургической методике осуществляли коагуляцию всех сосудов, проникающих через разделительную мембрану, независимо от того, анастомозируют они или нет. Метод селективной коагуляции плацентарных анастомозов для купирования СФФТ применяли у беременных женщин 2-й группы. Проводили фетоскопическую селективную лазерную коагуляцию сосудистых анастомозов плаценты, пересекающих межамниотическую границу на ее поверхности, что было направлено на изменение монохориальной структуры плаценты на дихориальную. При использовании этой методики коагулирующее воздействие осуществлялось только на анастомозирующие сосуды. При использовании метода последовательной селективной лазерной коагуляции коммуникантных сосудов плаценты (пациенты 3-й группы) сосудистые анастомозы подвергались лазерной коагуляции последовательно: сначала артериовенозные анастомозы от донора к реципиенту, затем артериовенозные анастомозы от реципиента к донору, затем все остальные анастомозы. Выполнение лазерной абляции в такой последовательности позволяло предотвратить сброс крови донора в систему гемокрикуляции реципиента во время операции.

Работа основана на результатах диссертационного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук Косовцовой Н.В. [24].

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel (2007), IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics 22 (2013, США), Statistica for Windows 6.0 (StatSoft, США). Количественные данные представляли в виде средней величины (М) и стандартной ошибки средней (m). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществляли с помощью параметрического критерия t-критерия Стьюдента. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот осуществляли с использованием следующих критериев достоверности: OR-отношения шансов (odds ratio-OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ), точного двустороннего критерия Фишера (F) и хи-квадрата (χ^2). Критический уровень значимости различий (p), при котором нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась и принималась альтернативная, устанавливали равным 0,05; при $0,05 < p < 0,1$ констатировали тенденцию к изменению параметров. Для расчета использовали интернет-портал «Медицинская статистика», Россия, г. Казань.

РЕЗУЛЬТАТЫ

СФФТ является наиболее тяжелым осложнением многоплодной беременности при монохориальном типе плацентации. Был проведен сравнительный анализ эффективности различных методов ЛКПА для антенатального лечения СФФТ. Среднее значение длительности внутриутробного инвазивного вмешательства во всех группах было идентичным и составило $54,5 \pm 3,4$ минуты.

У женщин 1 группы для внутриутробной хирургической коррекции СФФТ использовали метод тотальной коагуляции плацентарных анастомозов. При этой хирургической методике осуществлялась коагуляция всех сосудов, проникающих через разделительную мембрану, независимо от того, анастомозируют они или нет. По этой методике были проведены внутриутробные вмешательства у 58 беременных, выживаемость одного или обоих плодов зафиксирована у 35 женщин и составила 62,1%.

Метод селективной коагуляции плацентарных анастомозов для купирования СФФТ применялся у беременных женщин 2 группы. Проводилась фетоскопическая селективная лазерная коагуляцию сосудистых анастомозов плаценты, пересекающих межамниотическую границу на ее поверхности. При использовании этой методики коагулирующее воздействие осуществлялось выборочно и только на анастомозирующие сосуды. Выживаемость одного или обоих плодов при применении данного метода превышала аналогичные показатели 1-й группы: средний показатель выживаемости одного или обоих плодов составил 76,1%, при этом минимальный показатель составил 73,5%, максимальный — 81,3%.

У пациенток 3 группы была внедрена методика последовательной селективной лазерной коагуляции коммуникантных сосудов плаценты (62 пациентки). При использовании этого метода сосудистые анастомозы подвергались лазерной коагуляции последовательно: сначала артериовенозные анастомозы от донора к реципиенту, затем артериовенозные анастомозы от реципиента к донору, затем все остальные анастомозы. Выполнение лазерной абляции в такой последовательности позволяло предотвратить сброс крови донора в систему гемоциркуляции реципиента во время операции. При использовании методики последовательной селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов нам удалось добиться максимального количества благоприятных исходов выживаемости одного или двух плодов: средний показатель был равен 85,5%. Этот вид ЛКПА является наиболее трудоемким, требует большего времени для идентификации анастомозирующих сосудов. Техническое оснащение новейшим оборудованием (миллиметровой оптикой), высокая квалификация врачей, удовлетворительное состояние матери и плодов в период проведения хирургической коррекции (отсутствие возникновения нарушений сердечного ритма у плодов) позволяют минимизировать перинатальные потери и снизить риск возникновения осложнений как со стороны матери, так и плодов.

Расстояние между пуповинами плодов также имело важное значение для перинатальных исходов при проведении различных видов ЛКПА с целью внутриутробной хирургической коррекции СФФТ. Чем меньше расстояние между местами отхождения пуповин монохориальных близнецов, тем хуже прогноз для выживаемости плодов. Это

связано с техническими сложностями коагуляции крупных прямых анастомозов. По результатам проведенного исследования, благоприятный исход операции при всех видах ЛКПА наблюдался при расстоянии между пуповинами плодов $8,4 \pm 0,35$ см; 95% CI: [5,5÷11,3] и неблагоприятный — $5,0 \pm 0,7$ см; 95% CI: [3,3÷6,7] ($p = 0,012$). На успех оперативного лечения влиял показатель длительности операции: при неблагоприятном результате среднее значение времени операции составляло $69,7 \pm 6,9$ минут; 95% CI: [55,4÷84,0 минут], при благоприятном результате — $47,8 \pm 3,2$ минут; 95% CI: [35,2÷60,4 минут] ($p = 0,0025$).

Самыми частыми осложнениями при проведении ЛКПА были преждевременный разрыв плодного пузыря и излитие околоплодных вод, рецидив СФФТ, гибель обоих плодов. Как правило, преждевременный разрыв плодного пузыря регистрировался через 3-14 дней после операции и в некоторых случаях характеризовался длительным подтеканием околоплодных вод. Рецидив СФФТ — одно из редких осложнений в нашей практике. Возникал в ситуации, когда не все анастомозы подвергались коагуляции. В течение 30 дней после проведения процедуры ЛКПА беременным проводилось доплеровское исследование с частотой один раз в неделю с целью выявления рецидивов развития СФФТ. При выявлении указанного осложнения акушерская тактика зависела от срока гестации: при сроке беременности менее 22 недель проводилась коагуляция сосудов пуповины наиболее поврежденного плода, в более позднем сроке лечение осуществляли методом амниоредукции. Для исключения этого осложнения дополнительно проверялся весь сосудистый меридиан и в целях выявления анемии измерялась пиковая систолическая скорость в средней мозговой артерии у оставшегося в живых плода. Гибель обоих плодов также являлась серьезным осложнением проведенной внутриутробной хирургической манипуляции, была отмечена в единичных случаях (табл. 3).

Наиболее значимые осложнения после хирургической коррекции СФФТ в наблюдаемых группах беременных представлены в таблице 3.

Выявлена прямая взаимосвязь применяемого метода ЛКПА и вероятности развития осложнений после внутриутробной хирургической коррекции СФФТ: при применении тотальной ЛКПА риск развития послеоперационных осложнений в 3,6 раза выше, чем после последовательной селективной ЛКПА. Наиболее частым осложнением явился преждевременный разрыв плодного пузыря с последующим отхождением околоплодных вод. Риск возникновения данного осложнения в 3,29 раза выше у женщин 1 группы по отношению к пациенткам 3 группы. Преждевременные роды в наших наблюдениях являлись наиболее частым осложнением после всех видов ЛКПА, отмечены у 28 (15,0%) беременных из общей группы пациенток, перенесших внутриутробную хирургическую коррекцию СФФТ. Рецидив СФФТ во всех наблюдаемых группах зафиксирован в единичных случаях, достоверных различий между группами не выявлено.

Сроки родоразрешения наблюдаемых беременных различных групп достоверно не различались, наиболее низкий показатель зафиксирован в группе 1 — $30,7 \pm 2,2$ недели, наиболее высокий показатель в группе 3 — $34,2 \pm 2,0$ недели, у пациенток группы 2 он составил $32,3 \pm 2,4$ недели.

Таблица 3

Осложнения после хирургической коррекции СФФТ

Группы	Количество пациенток по типам осложнений						Всего	
	Преждевременный разрыв плодного пузыря		Рецидив СФФТ		Гибель обоих плодов			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа 1 Тотальная ЛКПА, n=58	13	22,4	3	5,2	6	10,3	22	37,9
Группа 2 Селективная ЛКПА, n=67	10	14,9	3	4,5	3	4,5	16	23,9
Группа 3 Последовательная селективная ЛКПА, n=62	5	8,1	2	3,2	2	3,2	9	14,5
	Преждевременный разрыв плодного пузыря		Рецидив СФФТ		Гибель обоих плодов		Всего	
Критерии достоверности:	1:3 P<0,05		1:2; 1:3; 2:3 P>0,05		1:2; 1:3; 2:3 P>0,05		1:3 P<0,01	
OR-отношения шансов	OR = 3,29 ДИ 95% (1.093-9.923)						OR = 3,6 ДИ 95% (1.487-8.707)	
F-точный критерий Фишера (двусторонний)	F = 0.039634						F = 0.003805	
χ2-Хи-квадрат	χ2= 4.839 p=0.028						χ2= 8.575 p=0.004	

Возможность пролонгирования беременности у женщин, более высокие антропометрические показатели физического развития и степень морфофункциональной зрелости органов и систем организма недоношенных детей при рождении являются важными предикторами жизнеспособности недоношенных детей, более благоприятного течения раннего и позднего неонатального периодов (табл. 4).

Таблица 4
Гестационный возраст наблюдаемых живорожденных детей

Методы ЛКПА	Гестационный возраст, нед. (M±m)	
	Живорожденные двойни	Живорожденные одноплодные
Группа 1 Тотальная ЛКПА, n=36	31,7±2,5	32,3±1,9
Группа 2 Селективная ЛКПА, n=51	32,0±2,9	32,0±1,8
Группа 3 Последовательная селективная ЛКПА, n=53	33,6±1,9	36,7±2,0

С совершенствованием техники ЛКПА прослеживается повышение срока гестации живорожденных детей как двоен, так и после антенатальной гибели одного из плодов, то есть наилучшие результаты зафиксированы после применения последовательной селективной ЛКПА.

Благоприятным исходом лечения СФФТ мы считали рождение хотя бы одного ребенка, предпочтительно отдавалось живорождению двоен. Количественная характеристика рождения двоен и выживаемости одного из плодов после внутриу-

тробной хирургической коррекции СФФТ различными вариантами ЛКПА представлены в таблице 5.

Наибольшее количество женщин, родоразрешившихся живыми детьми, зафиксировано в 3 группе — 53 (85,5%) женщины. Во 2 группе благоприятные исходы отмечены у 67 (76,1%) пациенток, в 1 группе — у 58 (62,1%) женщин. Наибольшую эффективность коррекции СФФТ в зависимости от количества новорожденных, родившихся живыми, продемонстрировал метод последовательной селективной ЛКПА. У 53 (85,5%) женщин беременность закончилась рождением 88 (71,0%) живых детей; во 2 группе у 51 (76,1%) женщины беременность закончилась рождением 83 (61,9%) живых детей; в 1 группе у 36 (62,1%) женщин бере-

менность закончилась рождением 49 (42,2%) живых детей. При использовании селективной ЛКПА и последовательной селективной ЛКПА положительные исходы беременности наблюдались в три раза выше, чем при неселективной ЛКПА.

Базовые показатели состояния новорожденного (окраску кожного покрова, частоту сердечных сокращений, рефлекторную возбудимость, мышечный тонус и дыхание) в первые минуты после рождения оценивали по шкале Апгар, что определяло необходимость и объем реанимационной помощи, а также последующую тактику ведения пациента. В постановке диагноза «асфиксия при рождении» у недоношенных новорожденных оценка по шкале Апгар остается диагностически значимым критерием, но не является абсолютно достоверным и единственным критерием. При постановке указанного диагноза мы учитывали следующие критерии:

- наличие / отсутствие внутрижелудочковых кровоизлияний 2-3 степени в первые 72 часа жизни;
- необходимость респираторной поддержки с максимальным FiO₂ 0,9-1,0 (фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси);
- наличие / отсутствие дефицита оснований (венозная проба) в первые часы жизни более 10 ммоль/л.

Тяжесть перенесенной асфиксии у наблюдаемых групп недоношенных новорожденных представлены в таблице 6.

В группе детей после тотальной ЛКПА тяжелая асфиксия при рождении встречалась достоверно чаще, а отсутствие асфиксии при рождении регистрировалось значительно реже, чем в группе детей, рожденных после применения последовательной селективной ЛКПА.

Таблица 5

Положительные исходы при использовании различных методов ЛКПА

Методы ЛКПА	Количество пациенток				
	Родоразрешение живой двойней		Родоразрешение одним выжившим плодом		
	абс.	%	абс.	%	
Группа 1 Тотальная ЛКПА, n=36	13	36,1	23	63,9	
Группа 2 Селективная ЛКПА, n=51	32	62,8	19	37,3	
Группа 3 Последовательная селективная ЛКПА, n=53	35	66,0	18	34,0	
Критерии достоверности:					
Группы	Достоверность, Р	OR-отношения шансов	F-точный критерий Фишера (двусторонний)	χ2-Хи-квадрат	
				Значение	Уровень значимости
1:2	P<0,05	2,980 ДИ 95% (1.229-7.226)	0.017541	5.995	0.015
1:3	P<0,01	3,440 ДИ 95% (1.418-8.347)	0.00894	7.728	0.006
2:3	P>0,05				

Таблица 6

Характеристика тяжести перенесенной асфиксии у наблюдаемых групп недоношенных новорожденных

Перенесенная асфиксия	Количество пациентов					
	Группа 1 Тотальная ЛКПА, n=49		Группа 2 Селективная ЛКПА, n=83		Группа 3 Последовательная селективная ЛКПА, n=88	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
P21.0 Тяжелая асфиксия при рождении	26	53,1	36	43,4	20	22,7
Критерии достоверности	Группы	Достоверность, P	OR-отношения шансов	F-точный критерий Фишера (двусторонний)	χ ² -Хи-квадрат	
					Значение	Уровень значимости
	1:3	P<0,05	3,843 ДИ 95% (1.814-8.141)	0.00058	12.985	p<0.001
P 21.1 Средняя и умеренная асфиксия при рождении	18	36,7	32	38,5	46	52,3
Критерии достоверности	1:2 1:3 2:3	P>0,05				
Отсутствие асфиксии при рождении	5	10,2	15	18,1	22	25,0
Критерии достоверности	Группы	Достоверность, P	OR-отношения шансов	F-точный критерий Фишера (двусторонний)	Значение	Уровень значимости
	1:3	P<0,05	2,933 ДИ 95% (1.033-8.326)	0.04422	4.354	p=0.037
Всего	49	100	83	100	88	100

Среди многих факторов, вызывающих повреждение головного мозга новорожденных, особо выделяют асфиксию, которая может быть отнесена к универсальным повреждающим агентам. Асфиксия, регистрируемая у наблюдаемых недоношенных детей при рождении, может являться как продолжением гипоксии, начавшейся еще внутриутробно на фоне течения СФФТ, так и быть показателем тяжести состояния при преждевременных родах.

У новорожденных, перенесших СФФТ, с его внутриутробной хирургической коррекцией методом тотальной ЛКПА риск перенести тяжелую

асфиксию в три раза и более выше (OR = 3,843), чем у пациентов, которым для внутриутробной хирургической коррекции применялся метод последовательной селективной ЛКПА.

Высокая оценка по шкале Апгар, свидетельствующая об отсутствии асфиксии при рождении, достоверно чаще зафиксирована у новорожденных 3 группы по сравнению с пациентами 1 группы, в группе 3 показатель «риска» отсутствия проявлений асфиксии при рождении в три раза (OR = 2,933) выше, что свидетельствует о более высокой эффективности хирургического метода лечения СФФТ в виде последовательной селек-

тивной ЛКПА по отношению к методу тотальной ЛКПА. Купирование СФФТ, обусловленного наличием сосудистых анастомозов между системами циркуляции двух плодов в общей для них плаценте, направлено на дихорионизацию плаценты и создает благоприятные условия для дальнейшего внутриутробного развития.

Учитывая высокую частоту встречаемости среднетяжелой и тяжелой асфиксии при рождении (178 детей; 80,9%), все недоношенные новорожденные, перенесшие СФФТ и его внутриутробную хирургическую коррекцию, нуждаются в пролонгированном наблюдении и лечении.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ) является одним из самых тяжелых осложнений монохориальной беременности. Этот клинический синдром, обусловленный наличием сосудистых анастомозов в монохориальной плаценте, сопровождается патологическим шунтированием крови через них от одного плода к другому. В разные годы проводились научные работы, посвященные ведению многоплодной беременности. Изучению проблем внутриутробной коррекции осложненных вариантов монохориального многоплодия посвящены работы российских и зарубежных исследователей [2, 3, 6, 9]. Результаты исследования перинатальных исходов также нашли отражение в трудах отечественных и зарубежных ученых [8, 10, 13]. В период отсутствия возможности проведения эхографии у беременных СФФТ мог быть диагностирован только при рождении детей. Основными критериями выступали разница в массе тела новорожденных более 15-20% и в уровне гемоглобина более 50 г/л. Последующие исследования доказали недостоверность данных признаков [8, 12]. Ряд исследований показал зависимость перинатальных исходов от стадии СФФТ по классификации Квинтеро с соавт. [20, 23].

В ФГБУ «УрНИИ ОММ» используется три основных метода ЛКПА: тотальная ЛКПА, селективная ЛКПА, последовательная селективная ЛКПА. Метод Соломона мы не использовали в связи с большим количеством осложнений, по данным литературы [25, 26].

Решение вопроса о выборе метода ЛКПА в каждом конкретном случае является сложным вопросом и зависит от опыта хирурга и технических возможностей для выполнения внутриутробной хирургической коррекции СФФТ [24, 25]. Коллектив авторов считает, что дальнейшее изучение ультразвуковых, фетоскопических и других перинатальных предикторов благоприятного исхода при использовании различных методов лазерной коагуляции плацентарных анастомозов позволит выработать персонализированный подход к консультированию пациенток и выбору тактики оперативного лечения. Наши данные совпадают с мнением большинства ученых [26, 27, 28, 29, 30] о том, что последовательная селективная ЛКПА зарекомендовала себя наиболее эффективной методикой для коррекции СФФТ с наименьшими перинатальными потерями и послеоперационными осложнениями. Полученные данные указывают на возможные пути улучшения показателей пролонгирования беременности и выживаемости плодов после применения указанного метода внутриутробной хирургической коррекции сосудистых анастомозов плаценты. Получение статистически значимых различий между изучаемыми

показателями в трех группах свидетельствует, что метод последовательной селективной ЛКПА является самым эффективным, безопасным и перспективным методом лечения СФФТ по отношению к тотальной и селективной ЛКПА.

Благоприятные исходы внутриутробной хирургической коррекции указанным видом ЛКПА отмечены у 53 (85,5%) женщин, из них 35 (66,0%) беременные родоразрешились двойней. Осложнения после хирургической коррекции СФФТ в виде преждевременного разрыва плодного пузыря, рецидива СФФТ и гибели обоих плодов отмечены в малом числе наблюдений — у 9 (14,5%) женщин. Тяжелая асфиксия при рождении зафиксирована у 20 (22,7%) новорожденных, значительно чаще преобладала среднетяжелая и умеренная асфиксия — 46 (52,3%) новорожденных. Сравнение перинатальных исходов и получение достоверных различий по выбранным качественным признакам (OR-отношения шансов с 95% доверительным интервалом, точного двустороннего критерия Фишера F и хи-квадрата χ^2) означает низкую вероятность того, что выявленные между группами различия носят случайный характер.

Совершенствование медицинской помощи детям, перенесшим СФФТ и его внутриутробную хирургическую коррекцию, требует продолжения научных исследований и разработки клинических рекомендаций по ведению данной категории новорожденных на всех этапах выхаживания.

ВЫВОДЫ

1. СФФТ является осложнением монохориальной многоплодной беременности и требующим своевременной внутриутробной хирургической коррекции. Для внутриутробной хирургической коррекции СФФТ могут быть использованы различные виды ЛКПА: тотальная ЛКПА, селективная ЛКПА и последовательная селективная ЛКПА. По нашим данным, использование последовательной селективной ЛКПА для внутриутробной хирургической коррекции СФФТ является наиболее предпочтительным методом коррекции.

2. Использование метода последовательной селективной ЛКПА для внутриутробной хирургической коррекции СФФТ позволяет достоверно улучшить исходы как для беременной женщины, так и для плодов и новорожденных за счет следующих показателей:

- снижение риска послеоперационных осложнений;
- пролонгирование беременности;
- повышения количества благоприятных исходов, в том числе выживаемости обоих плодов;
- улучшения состояния недоношенных детей при рождении (показатели шкалы Апгар), что предопределяет выбор способа реанимации, предотвращает повреждения головного мозга и развитие неврологического дефицита в отдаленные сроки.

Перспективным направлением является продолжение изучения акушерской тактики ведения беременных с монохориальным многоплодием, методов внутриутробной хирургической коррекции СФФТ, а также разработка индивидуальных реабилитационных программ с целью улучшения качества жизни недоношенных новорожденных из монохориальных диамниотических двоен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мальгина, Г. Б. Многоплодная беременность как причина сверхранних преждевременных родов / Г. Б. Мальгина, Н. В. Башмакова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 6. – С. 58-62. [Malgina, G. B. Multiple pregnancy as a cause of early and early birth / G. B. Malgina, N. V. Bashmakova // Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. – 2016. – Vol. 16 (6). – P. 58-62. (In Russ)].
2. Twin-twin transfusion syndrome — what we have learned from clinical trials / Djaafri F, Stirnemann J., Mediouni I. [et al.] // Semin Fetal Neonatal Med. – 2017 – Vol. 22 (6). – P. 367-375.
3. Логутова, Л. С. Современные аспекты диагностики и коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома при многоплодной монохориальной беременности / Л. С. Логутова, П. С. Шилкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 3. – 11-17. [Logutova, L. S. Modern aspects of diagnostics and correction of Feto-fetal transfusion syndrome with monochorionic multiple pregnancy / L. S. Logutova, P. S. Shilkina // Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. – 2020. – Vol. 20 (3). – P. 11-17. (In Russ)]. – <https://doi.org/10.17116/rosakush202003111>.
4. Management of monochorionic twin pregnancy / The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. – 2017.
5. Melka, S. Labor and Delivery of Twin Pregnancies / S. Melka, J. Miller, N. S. Fox // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2017. – Vol. 44 (4). – P. 645-654. – Doi: 10.1016/j.ogc.2017.08.004.
6. Синдром фето-фетальной трансфузии. Анализ исходов после проведения фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов / Я. Ю. Пospelova, Н. В. Косовцова, М. В. Павличенко, Т. В. Маркова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 4. – С. 22-28. [Feto-fetal transfusion syndrome. Analysis of outcomes after fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses / Ya. Yu. Pospelova, N. V. Kosovtsova, M. V. Pavlichenko, T. V. Markova // Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. – 2019. – Vol. 19 (4). – P. 22-28. (In Russ)]. – <https://doi.org/10.17116/rosakush20191904122>.
7. Bamberg, C. Update on twinto-twin transfusion syndrome / C. Bamberg, K. Hecher // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2019. – Vol. 58. – P. 55-65. – Doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.12.011.
8. Experience of repeated fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses in case of recurrence of twin-to-twin transfusion syndrome / A. V. Mikhailov, A. N. Romanovsky, P. A. Ovsyannikov [et al.] // Translational Medicine. – 2018. – Vol. 5 (3). – P. 66-69. – <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-3-66-69>.
9. Коррекция патологии плода методами внутриутробной хирургии / Н. В. Башмакова, Н. В. Косовцова, Г. Б. Мальгина, М. В. Павличенко // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 3. – С. 19-27. [Correction of fetal pathology by methods of intrauterine surgery / N. V. Bashmakova, N. V. Kosovtsova, G. B. Malgina, M. V. Pavlichenko // Bulletin Of Roszdravnadzor. – 2016. – № 3. – P. 19-27. (In Russ)].
10. Перинатальные исходы при различных методах внутриутробной хирургической коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии при беременности монохориальной диамниотической двойней / М. В. Павличенко, Н. В. Косовцова, Н. В. Башмакова, Т. В. Маркова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 3. – P. 33-38. [Perinatal outcomes after different intrauterine surgical correction techniques for feto-fetal transfusion syndrome in monochorionic diamniotic twin pregnancy / M. V. Pavlichenko, N. V. Kosovtsova, N. V. Bashmakova, T. V. Markova // Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. – 2017. – Vol. 17 (3). – 33-38. (In Russ.)]. – <https://doi.org/10.17116/rosakush201717333-38>.
11. Twin-twin transfusion syndrome in the era of fetoscopic laser surgery: antenatal management, neonatal outcome and beyond / M. S. Spruijt, E. Lopriore, S. J. Steggerda [et al.] // Expert Review of Hematology. – 2020. – Vol. 13 (3). – P. 259-267. – Doi: 10.1080/17474086.2020.1720643.
12. The history of treatment of twin-to-twin transfusion syndrome / C. L. Glennon, S. A. Shemer, R. Palma-Dias [et al.] // Twin Res Human Genet. – 2016. – Vol. 19 (3). – P. 168-174.
13. Long-term outcomes for monochorionic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome / K. Hecher, H. M. Gardiner, A. Diemert [et al.] // Lancet Child Adolesc Health. – 2018. – Vol. 2 (7). – P. 525-535.
14. Evolution of stage 1 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS): systematic review and meta-analysis / A. Khalil, E. Cooper, R. Townsend [et al.] // Twin Res Human Genet. – 2016. – Vol. 19 (3). – P. 207-216.
15. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome: is there still room for improvement? / M. S. Spruijt, E. Lopriore, R. Tan [et al.] // J Clin Med. – 2019. – Vol. 8 (8). – P. 1226.
16. Neonatal cerebral lesions predict 2-year neurodevelopmental impairment in children treated with laser surgery for twin-twin transfusion syndrome / R. H. Chmait, A. H. Chon, S. M. Schrager [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2019. – Vol. 32 (1). – P. 80-84.
17. Improved prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: new antenatal classification system / L. S. A. Tollenaar, E. Lopriore, J. M. Middeldorp [et al.] // Ultrasound Obstetrics Gynecol. – 2019. – Vol. 53 (6). – P. 788-793.
18. Twin anemia polycythemia sequence: current views on pathogenesis, diagnostic criteria, perinatal management, and outcome / L. S. Tollenaar, F. Slaghekke, J. M. Middeldorp [et al.] // Twin Res Human Genet. – 2016. – Vol. 19 (3). – P. 222-233.
19. Fetal brain imaging following laser surgery in twin-to-twin surgery / J. Stirnemann, G. Chalouhi, M. Essaoui [et al.] // BJOG. – 2018. – Vol. 125 (9). – P. 1186-1191.
20. Preterm delivery after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome: etiology and risk factors / A. Malshe, S. Snowise, L. K. Mann [et al.] // Ultrasound Obstetrics Gynecol. – 2017. – Vol. 49 (5). – P. 612-616.
21. Cardiac pathophysiology in twin-twin transfusion syndrome: new insights into its evolution / C. Wohlmuth, D. Boudreaux, K. J. Moise Jr. [et al.] // Ultrasound Obstetrics Gynecol. – 2018. – Vol. 51 (3). – P. 341-348.
22. Mortality, morbidity and 2-years neurodevelopmental prognosis of twin to twin transfusion syndrome after fetoscopic laser therapy: a prospective, 58 patients cohort study / M. Korsakissok, M. Groussolles, O. Dicky [et al.] // J Gynecol Obstet Hum Reprod. – 2018. – Vol. 47 (10). – P. 555-560.
23. Severe gyration and migration disorder in fetofetal transfusion syndrome: two case reports and a review of the literature on the neurological outcome of children with lesions on neuroimaging / R. Ascherl, I. Sorge, U. Thome [et al.] // Child's Nerv Syst. – 2018. – Vol. 34 (1). – P. 155-163. – Doi: 10.1007/s00381-017-3595-7.
24. Косовцова, Н. В. Клинико-экспериментальное обоснование инвазивной коррекции патологических состояний плода : автореферат дис. ... доктора медицинских наук : 14.01.01 / Н. В. Косовцова. – Екатеринбург, 2018. – 47 с.
24. Outcome reporting across randomized trials and observational studies evaluating treatments for twin-twin transfusion syndrome: systematic review / H. Perry, J. M. N. Duffy, O. Umadia [et al.] // Ultrasound Obstetrics Gynecol. – 2018. – Vol. 52 (5). – 577-585.
25. Fetoscopic laser coagulation in 1020 pregnancies with twin-twin transfusion syndrome demonstrates improvement in double-twin survival rate / W. Diehl, A. Diemert, D. Grasso [et al.] // Ultrasound Obstetrics Gynecol. – 2017. – Vol. 50 (6). – P. 728-735.
26. Treatment of twin-reversed arterial perfusion sequence using high-intensity focused ultrasound / K. Seo, K. Ichizuka, T. Okai [et al.] // Ultrasound Obstetrics Gynecol. – 2019. – Vol. 54 (1). – P. 128-134.

27. Long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic twins after laser therapy or umbilical cord occlusion for twin-twin transfusion syndrome / K. V. Schou, A. V. Lando, C. K. Ekelund [et al.] // Fetal Diagn Ther. – 2019. – Vol. 46 (1). – P. 20–27.
28. Long-term neurodevelopmental outcome in survivors of twin-to-twin transfusion syndrome / J. M. van Klink, H. M. Koopman, M. Rijken [et al.] // Twin Res Human Genet. – 2016. – Vol. 19 (3). – P. 55–261.
29. Evaluation of long-term neurodevelopment in twin-twin transfusion syndrome after laser therapy / N. Sananes, V. Gabriele, A. S. Weingertner [et al.] // Prenat Diagn. – 2016. – Vol. 36 (12). – P. 1139–1145.
30. Twin-twin transfusion syndrome: neurodevelopment of infants treated with laser surgery / D. Campos, A. V. Arias, T. M. Campos-Zanelli [et al.] // Arq Neuropsiquiatr. – 2016. – Vol. 74 (4). – P. 307–313.

Сведения об авторах

Павличенко Мария Васильевна, к.м.н.
ФГБУ «УрНИИ охраны материнства и младенчества»
Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
Email: pavlichenko-mariya@mail.ru

Косовцова Наталья Владимировна, д.м.н.
ФГБУ «УрНИИ охраны материнства и младенчества»
Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
Email: kosovcovan@mail.ru

Маркова Татьяна Владимировна, к.м.н.
ФГБУ «УрНИИ охраны материнства и младенчества»
Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
Email: ta.ma.vl@mail.ru.

Поспелова Яна Юрьевна
ФГБУ «УрНИИ охраны материнства и младенчества»
Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
Email: jana.pospelova@yandex.ru

Information about the authors

Mariia V. Pavlichenko, MD
Ural Research Institute for Maternal
and Child Welfare,
Ekaterinburg, Russia
Email: pavlichenko-mariya@mail.ru

Natalia V. Kosovtcova, PhD
Ural Research Institute for Maternal
and Child Welfare,
Ekaterinburg, Russia
Email: kosovcovan@mail.ru

Tatyana V. Markova, MD
Ural Research Institute for Maternal
and Child Welfare,
Ekaterinburg, Russia
Email: ta.ma.vl@mail.ru.

Jana Y. Pospelova
Ural Research Institute for Maternal
and Child Welfare,
Ekaterinburg, Russia
Email: jana.pospelova@yandex.ru.

Оригинальная статья

@ Рождественская О.В., Кокая А.А., Беженарь В.Ф., Щелчкова Н.А., 2021

УДК: 618.3/.4

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-14-20

ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОЛЕКУЛ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОНАЛЬНОЙ СЕТИ BDNF И GDNF В ПУПОВИННОЙ КРОВИ ПЛОДА. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.В. Рождественская¹, А.А. Кокая^{1, 2}, В.Ф. Беженарь¹, Н.А. Щелчкова^{3, 4}¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация² СПб ГБУЗ «Родильный дом № 16», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация³ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород, Российская Федерация⁴ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Нижний Новгород, Российская Федерация

Введение. В современном акушерстве существует значительное количество диагностических методов, позволяющих выявить дистресс у плода, в том числе интранатально. В то же время механизмы адаптации плода к различным стресс-факторам остаются малоизученными. **Цель нашего исследования** — дать клиническую оценку показателям мозгового и глиального нейротрофических факторов (НТФ) в пуповинной крови при воздействии на плод стресс-факторов. **Материалы и методы.** В исследование были включены 96 случаев, которые разделены на пять групп в зависимости от данных ретроспективного анализа истории родов, состояния новорожденного. После родов произведен забор проб, определен уровень НТФ BDNF (brain-derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор головного мозга), GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor, глиальный нейротрофический фактор). Произведено сопоставление уровня нейротрофинов с некоторыми факторами риска при беременности и родах. Проанализирован риск развития нарушения функционального состояния плода и асфиксии новорожденного на основании уровня НТФ. **Результаты.** Средний уровень НТФ BDNF в группе 1 составил 970,3 (60,9) нг/мл, в группе 2 — 1499,8 (72,12) нг/мл, в группе 3 — 1243,5 (67,49) нг/мл, в группе 4 — 1245,5 (80,8) нг/мл, в группе 5 — 573,5 (43,9) нг/мл ($p < 0,001$). Средний уровень НТФ GDNF в группе 1 — 35 пг/мл, в группе 2 — 41,3 пг/мл, в группе 3 — 311,00 пг/мл, в группе 4 — 80,00 пг/мл, в группе 5 — 35,6 пг/мл, ($p < 0,001$). Частота нарушения функционального состояния плода в родах в группе 1 не установлена, в группе 2 — 18,8%, в группе 3 — 29,2%, в группе 4 — 35,3%, в группе 5 — 77,8% ($p = 0,001$). Частота нарушения функционального состояния плода в родах в группе 1 и 2 не установлена, в группе 3 — 4,2%, в группе 4 — 17,6%, в группе 5 — 77,8% ($p < 0,001$). **Обсуждение.** Полученные данные клинического исследования указывают на существование тесной взаимосвязи уровня нейротрофических факторов и реализацию фетальных компенсаторно-приспособительных возможностей плода при наличии факторов развития гипоксии в родах. **Заключение.** Установлено участие молекул BDNF и GDNF в регуляции гомеостаза у плода при интранатальном воздействии стресс-факторов. Высокие уровни BDNF и GDNF обеспечивают защиту плода, являясь частью эндогенной системы компенсаторных механизмов в регуляции гомеостаза у плода.

Ключевые слова: BDNF, GDNF, гипоксия плода, нейропротективный эффект в родах.

Цитирование: Значение показателей молекул внеклеточной регуляции нейрональной сети BDNF и GDNF в пуповинной крови плода. Клиническое исследование / О. В. Рождественская, А. А. Кокая, В. Ф. Беженарь, Н. А. Щелчкова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 14-20. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-14-20.

Cite as: Value of BDNF and GDNF extracellular regulatory molecules in fetal umbilical cord blood. Clinical study / O. V. Rozhdestvenskaya, A. A. Kokaya, V. F. Bezhenar, N. A. Shelchikova // Ural medical journal. – 2021. Vol. 20 (3). – P. 14-20. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-14-20.

Рукопись поступила: 14.04.2021. Принята в печать: 24.06.2021

VALUE OF BDNF AND GDNF EXTRACELLULAR REGULATORY MOLECULES IN FETAL UMBILICAL CORD BLOOD. CLINICAL STUDYO.V. Rozhdestvenskaya¹, A.A. Kokaya^{1, 2}, V.F. Bezhenar¹, N.A. Shelchkova^{3, 4}¹ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation² Maternity hospital #16, St. Petersburg, Russian Federation³ National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation⁴ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Introduction. In modern obstetrics, there are a significant number of diagnostic methods to detect fetal distress, including intrapartum. At the same time, the mechanisms of fetal adaptation to various stressors remain poorly understood. The aim of our study was to provide a clinical assessment of brain and glial neurotrophic factors (NTF) in umbilical cord blood when the fetus is exposed to stressors. **Materials and methods.** The study included 96 cases, which were divided into five groups depending on the data of retrospective analysis of the history of childbirth, the condition of the newborn. After delivery samples were taken, the level of BDNF (brain-derived neurotrophic factor), GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor). **Results.** The mean NTF level of BDNF in group 1 was 970.3 (60.9) ng/mL, in group 2 was 1499.8 (72.12) ng/mL, in group 3 was 1243.5 (67.49) ng/mL, in group 4 was 1245.5(80.8) ng/mL, in group 5 was 573.5(43.9) ng/mL ($p<0.001$). Mean GDNF NTF level in group 1 was 35 pg/mL, in group 2 was 41.3 pg/mL, in group 3 was 311.00 pg/mL, in group 4 was 80.00 pg/mL, and in group 5 was 35.6 pg/mL, ($p<0.001$). The incidence of fetal functional impairment in labor was not established in group 1, group 2 was 18.8%, group 3 was 29.2%, group 4 was 35.3%, and group 5 was 77.8% ($p=0.001$). The incidence of impaired fetal functional status in labor was not established in groups 1 and 2, in group 3, 4.2%, in group 4, 17.6%, and in group 5, 77.8% ($p<0.001$). **Discussion.** Clinical study data indicate the existence of a close relationship between the level of neurotrophic factors and the realization of fetal compensatory-adaptive capabilities in the presence of fetal hypoxia development factors in labor. **Conclusion.** The participation of BDNF and GDNF molecules in the regulation of fetal homeostasis under intrapartum exposure to stressors has been established. High levels of BDNF and GDNF provide fetal protection as part of an endogenous system of compensatory mechanisms in the regulation of fetal homeostasis.

Keywords: BDNF, GDNF, fetal hypoxia, neuroprotective effect in labor.

ВВЕДЕНИЕ

Фетальная гипоксия — один из наиболее волнующих и дискуссионных вопросов современного перинатального акушерства. Из года в год процент родов, осложненных гипоксией плода, остается неизменным — 10-10,5% случаев. При этом показатель младенческой смертности в России колеблется на уровне 4,4-4,7‰ в 2019-2020 гг. [1]. Вопреки большому количеству рутинных методов, позволяющих выявить наличие нарушения функционального состояния плода, оценить компенсаторные возможности плода в клинической практике, на сегодняшний день пока нет. При воздействии гипоксии интранатально происходит повреждение центральной нервной системы плода [2], в связи с чем вызывают интерес исследования нейробиологов *in vitro* и *in vivo* о роли нейротрофинов в регуляции гомеостаза нейрональной сети [3–7]. Одними из наиболее изученных представителей семейства нейротрофинов стали молекулы BDNF (brain-derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор головного мозга) и GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor, глиальный нейротрофический фактор). Они имеют колоссальное значение в жизнеспособности, росте, развитии нейронов, обеспечивая пластичность нейрональной сети [8, 9]. В то же время обнаружение этих нейротрофинов в сыворотке крови плода свидетельствует об альтерации его нервной системы и может указывать на перенесенную гипоксию. С другой стороны, учитывая высокий нейропротекторный потенциал данных белков, можно рассматривать BDNF и GDNF как маркеры компенса-

торно-приспособительных возможностей плода в ответ на воздействие стресс-фактора. Таким образом, в нашем исследовании мы хотим дать клиническую оценку показателям мозгового и глиального факторов в сыворотке пуповинной крови при воздействии на плод стресс-факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное обсервационное клиническое исследование по типу «случай-контроль» было выполнено на базах ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Института биологии и биомедицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского и ФГБОУ ВО ЦНИЛ «ПИМУ» Минздрава России. В нем принимали участие родильницы ($n=96$) и их новорожденные дети, наблюдаемые в клинике акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Критерии включения: в исследование вошли родильницы старше 18 лет, родоразрешенные при сроке беременности от 24 недель, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерием невключения стало отсутствие согласия на участие в исследовании.

Было проведено определение уровня нейротрофических факторов (BDNF, GDNF) методами ИФА в сыворотке пуповинной крови, а также сопоставление полученных результатов с ретроспективным анализом историй родов и рутинными методами диагностики состояния плода.

Пробы отбирались из сосудов пуповины после ее пересечения, непосредственно после рождения плода, до выделения последа. Цельная кровь цен-

трифугировалась, отделялась плазма, 3 мл плазмы каждого образца помещались в 2 пробирки по 1,5 мл и замораживались при температуре минус 20-22°C. В термоконтейнере ТМ-35 с сухим льдом осуществлялась транспортировка в лабораторию, в которой после размораживания были выполнены анализы установления уровня BDNF, GDNF методом ИФА с использованием коммерческих наборов BDNF DY248 (R&D System, США) и GDNF DY212 (R&D System, США).

Все обследованные пациентки были ретроспективно разделены на 5 групп в зависимости от данных ретроспективного анализа истории родов, состояния новорожденного, течения периода адаптации.

Группа 1 (n=14) — группа наименьшего риска развития гипоксии плода в родах и асфиксии новорожденного. Деление на группы произведено в зависимости от наличия анамнестических факторов риска развития гипоксии плода во время беременности и/или в родах, исхода для плода и уровня нейротрофических факторов и отражают компенсаторные возможности новорожденного в ответ на воздействие любого возможного стресс-фактора. Факторы риска гипоксии по данным анамнеза у пациенток отсутствовали, исход родов для плода был благоприятный в 100% случаев: оценка по Апгар при рождении — 8/9 (на 1 и 5-й минутах жизни новорожденного) баллов, благополучное течение периода адаптации.

Группа 2 (n = 32) — группа низкого риска развития гипоксии плода в родах и асфиксии новорожденного. В данной группе у пациенток имелись изолированные факторы риска развития гипоксии плода в родах (гестационный сахарный диабет, анемия, аномалии родовой деятельности, фетоплацентарная недостаточность, мекониальное окрашивание околоплодных вод, аномалии развития или коллизии пуповины, длительный безводный период, экстрагенитальные заболевания). Несмотря на это в 84,4% случаев наблюдали благоприятный исход родов: оценка по Апгар при рождении — 8/9 баллов (на 1 и 5-й минутах жизни новорожденного), благополучное течение периода адаптации.

Группа 3 (n = 24) — группа умеренного риска развития гипоксии плода и асфиксии новорожденного. В этой группе у пациенток чаще наблюдалось сочетание нескольких факторов развития гипоксии по данным анамнеза (гестационный сахарный диабет, анемия, аномалии родовой деятельности, фетоплацентарная недостаточность, мекониальное окрашивание околоплодных вод, аномалии или коллизии пуповины, длительный безводный период, экстрагенитальные заболевания). Однако несмотря на наличие нескольких факторов развития гипоксии плода в родах исход родов в 70,8% случаев был для плода благоприятный: оценка по Апгар при рождении — 8/9 баллов (на 1 и 5-й минутах жизни новорожденного) и благополучное течение периода адаптации.

Группа 4 (n = 17) — группа высокого риска развития гипоксии плода и асфиксии новорожденного. В эту группу были отнесены пациентки, имеющие значительные факторы развития гипоксии плода в родах (сочетание нескольких вышеуказанных факторов, пациентки с преждевременными родами и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты). В данной группе отмечали неблагоприятный исход родов для плода в 35,3% случаев: Апгар при рождении или на 5 ми-

нутах жизни новорожденного — менее 7 баллов и осложнения течения периода адаптации.

Группа 5 (n = 9) — группа наибольшего риска развития гипоксии плода в родах и асфиксии новорожденного (анамнестически несколько значимых факторов развития гипоксии плода в родах). К этой группе были отнесены пациентки, у которых имелось сочетание нескольких вышеуказанных факторов, пациентки с преждевременными родами, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, преэклампсией тяжелой степени. Неблагоприятный исход родов для плода в этой группе наблюдали в 77,8% случаев (Апгар при рождении или на 5-й минуте жизни новорожденного — менее 7 баллов, осложнения течения периода адаптации новорожденного).

Средний возраст пациенток, вошедших в исследование, составил $30,9 \pm 5,1$ года, рост — $165,9 \pm 5,7$ см², средний ИМТ до беременности составил $23,9 \pm 4,9$ кг/м². Группы были сопоставимы по возрасту, росту, ИМТ до беременности и во время родоразрешения, частоте встречаемости экстрагенитальных заболеваний у родильниц, а также по весу и росту новорожденных ($p > 0,05$).

Статистический анализ результатов был произведен с использованием пакета SPSS 20. Нормальность распределения данных оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, показателей эксцесса и асимметрии. Показатели были выражены как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), при условии нормального распределения данных. При распределении признаков, отличающихся от нормального распределения данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q₁; Q₃). Для непрерывных переменных различия между группами оценивали с помощью непарного теста t-Стьюдента и ANOVA с апостериорными сравнениями групп по методу Геймса-Хауэлла. При ненормальном распределении данных были использованы U-тест Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса, для апостериорных сравнений был использован метод Данна. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности был использован критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование уровня BDNF и GDNF показало статистически значимые различия в анализируемых группах (табл. 1, 2). Уровни BDNF и GDNF указывали на зависимость в развитии гипоксии плода в родах и асфиксии новорожденного в разной степени выраженности в исследуемых группах и реализацию компенсаторных механизмов у плода при наличии стресс факторов (табл. 1, 2, 3; рис. 1).

В группе 1 уровень BDNF составил $970,3 \pm 60,9$ нг/мл, а уровень GDNF — $35 (30,40; 42,90)$ пг/мл. В этой группе анамнестически отсутствовали факторы риска развития гипоксии, и в 100% случаев исход родов для плода был благоприятным, что позволяет нам отнести полученные значения факторов BDNF и GDNF к базальным.

В группе 2 уровень BDNF составил $1499,8 \pm 72,12$ нг/мл. При сравнении с базальным уровнем исследуемых нейротрофинов различия были статистически значимы ($p < 0,001$) (табл. 1). При этом

уровень GDNF оставался сопоставимым с базальным уровнем — 41,3 (35,25;44,6) пг/мл (табл. 2). В данной группе присутствовали изолированные факторы риска развития гипоксии плода в родах, а исход родов для плода был благоприятным в 84,4% случаев. Полагаем, что благоприятный исход родов в подавляющем большинстве случаев при реализации факторов гипоксии связан с увеличением уровня BDNF.

В группе 3 уровень BDNF составил 1243,5±67,49 нг/мл, а уровень GDNF — 311,00 (161,6;490,00) пг/мл. Различия носят статистически значимый характер по сравнению с 1 группой ($p<0,001$) (табл. 1, 2). Уровень глиального нейротрофического фактора достиг максимальных значений в анализируемой выборке, что связано с реализацией нескольких факторов риска развития гипоксии и указывает на повреждения нейронов в неблагоприятных для плода условиях. Исход для плода в данной группе, несмотря на присутствие нескольких значимых факторов риска развития гипоксии плода, оставался благоприятным более чем 70,8% случаев, что отражает нейропротективный эффект исследуемых факторов, и в большей степени — GDNF.

В группе 4 уровень BDNF составил 1245,5±80,8 нг/мл, а уровень GDNF — 80,00 (63,60;85,30) пг/мл (табл. 1, 2). Уровень BDNF по сравнению с группой 1 был несколько выше, но остается на базовом уровне ($p>0,05$), что может быть связано как с небольшим количеством наблюдений, так и с адекватной реализацией компенсаторно-приспособленных механизмов у плода при наличии стресс факторов (табл. 1). Однако отмечается статистически значимое снижение уровня GDNF по сравнению с группой 3 ($p<0,001$), а при сравнении с группой 1 его уровень остается существенно выше ($p=0,001$) (табл. 2). Это позволяет предположить, что именно уровень GDNF в большей степени влияет на прогноз исхода родов для плода при реализации нескольких значительных факторов гипоксии. Так, в группе 4 неблагоприятный исход родов для плода достигал 35,3% случаев, а в группе 3, где уровень GDNF был значительно выше, неблагоприятный исход родов составил 29,2% случаев (рис. 1).

В группе 5 уровень BDNF составил 573,5±43,9 нг/мл, а уровень GDNF — 35,6 (32,70;40,70) пг/мл. Уровень BDNF имел статистически значимое снижение по сравнению со всеми группами ($p<0,001$), а GDNF оставался на уровне базальных значений. Обращает на себя внимание увеличение неблагоприятного исхода родов в данной группе до 77,8% случаев (табл. 1, 2; рис. 1).

Таблица 1

Сравнение уровня BDNF в зависимости от принадлежности к группе риска развития гипоксии плода и асфиксии новорожденного

Группа	Кол-во пациенток	Уровень BDNF, нг/мл		p
		M(SD)	95% ДИ	
1	14	970,3(60,9)	838,8-1101,8	p<0,001
2	32	1499,8(72,12)*	1352,7-1646,9	
3	24	1243,5(67,49)*	1103,9-1383,2	p ₁₋₂ <0,001
4	17	1245,5(80,8)	1074,2-1416,8	
5	9	573,5(43,9)*	435,7-711,4	p ₁₋₅ =0,001

Примечание: * — статистически значимые различия, $p<0,05$ (критерий Геймса-Хауэлла).

Исходя из полученных данных, мы полагаем, что низкий уровень нейротрофических факторов не обеспечивает должную реализацию компенсаторных механизмов у плода к гипоксии при имеющихся стресс-факторах. В свою очередь базальный уровень нейротрофических факторов при нормальном течении беременности и родов и повышенный при реализации стресс-фактор участвуют в обеспечении благоприятного исхода родов для плода.

Таблица 2

Сравнение уровня GDNF в зависимости от принадлежности к группе риска развития гипоксии плода и асфиксии новорожденного

Группа	Кол-во пациенток	Уровень BDNF, нг/мл		p
		M(SD)	95% ДИ	
1	14	35,0	30,4;42,9	p<0,001
2	32	41,3	35,3;44,6	
3	24	311,0*	161,6;490,0	P ₅₋₃ =0,006 P ₅₋₄ =0,001 P ₁₋₄ =0,001
4	17	80,0*	63,6;85,3	
5	9	35,6*	32,7;40,7	P ₁₋₃ <0,001 P ₃₋₄ =0,001

Примечание: * — статистически значимые различия, $p<0,05$ (критерий Краскелла-Уоллиса, метод Дана).

В результате проведенного исследования мы проанализировали риск развития нарушения функционального состояния плода и асфиксии в родах для плода на основании уровня нейротрофических факторов (рис.).

В группе наименьшего риска развития гипоксии плода в родах (группа 1), где уровень GDNF и BDNF был принят за базальный, риск нарушения функционального состояния плода в родах и риск развития асфиксии не был установлен (рис.).

В группе низкого риска развития гипоксии плода в родах (группа 2) наблюдали изолированное умеренное увеличение уровня BDNF, при этом риск развития асфиксии не установлен, однако выявлен риск нарушения функционального состояния плода, который наблюдали в 6 (18,8%) случаях (рис.).

В группе умеренного риска развития гипоксии плода в родах (группа 3) происходит увеличение уровней обоих НТФ по сравнению с базальным, что говорит о высоком повреждающем действии гипоксии и гибели большого количества нейронов, на что указывает выраженная экспрессия GDNF. При этом риск нарушения функционального состояния плода был отмечен в 7 (29,2%) случаях, а риск развития асфиксии составил всего 1 случай (4,2%) (рис.).

В группе высокого риска развития гипоксии плода в родах (группа 4) отмечено умеренное увеличение уровня обоих факторов роста и значительное снижение уровня GDNF по сравнению с 3 группой (табл. 2). В этом случае риск нарушения функционального состояния плода в родах выявлен в 6 (35,3%) случаях, а риск развития асфиксии плода в родах составил 3 случая (17,6%) (рис.).

В группе крайне высокого риска развития гипоксии плода в родах (группа 5) происходит снижение уровня BDNF ниже базального уровня в 2 раза, а уровень GDNF остается базальным. В этом случае риск развития осложнений для плода в родах выявлен в 7 случаях (77,8%) (рис.).

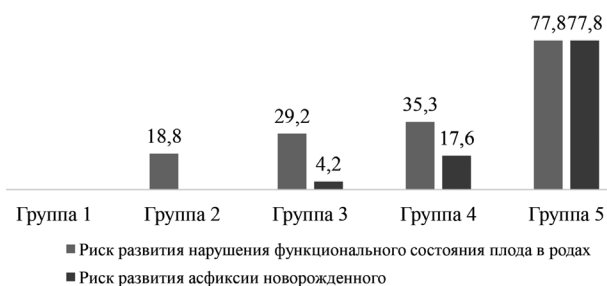


Рис. 1. Частота выявления нарушения функционального состояния плода в родах и асфиксии новорожденного на основании уровня нейротрофических факторов, % (* — в категории «риск развития нарушений функционального состояния плода в родах», различия статистически значимы; $p < 0,001$ при сравнении с группой 1 — анализ риска развития нарушения функционального состояния плода в родах; критерий χ^2 ; ** — в категории «риск развития асфиксии новорожденного», различия статистически значимы; $p = 0,001$ при сравнении с группой 1 — анализ риска развития асфиксии новорожденного; критерий χ^2)

Было проведено сопоставление уровня нейротрофинов BDNF и GDNF с некоторыми факторами риска развития гипоксии, полом плода и исходом для новорожденного (табл. 3). Уровень BDNF был выше при изменении цвета околоплодных вод ($p = 0,015$), наличии фетоплацентарной недостаточности (подтвержденной при патоморфологическом исследовании) ($p = 0,036$), а также при рождении плода женского пола ($p = 0,016$), что согласуется с данными литературы [10, 11]. При наличии преэклампсии уровень BDNF статистически значимо снижался ($p = 0,048$). Уровень GDNF был значимо выше при наличии патологических типов КТГ ($p = 0,04$), хронической фетоплацентарной недостаточности в анамнезе ($p = 0,04$). Отмечено, что при отхождении мекония в околоплодные воды его уровень статистически значимо снижался.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках проведенного клинического исследования показана вероятная роль молекул BDNF и GDNF в регуляции гомеостаза у плода интранатально. Полагаем, что при нормальном течении беременности и родов, отсутствии факторов развития гипоксии плода продуцируется базальное количество нейротрофических факторов, за счет которых частично обеспечиваются адекватные компенсаторные механизмы адаптации плода к акту родов, что генетически обусловлено [6].

При реализации стресс-факторов в родах (гипоксемия и гипоксия плода, развивающаяся вследствие акта родов: увеличение внутриматочного давления, сдавление головки плода, а также при реализации указанных в анализируемых группах факторов риска развития гипоксии плода в родах) происходит активация эндогенной системы компенсаторных механизмов у плода. В ответ на гибель нейронов плода через эндоканабиондную систему активируется продукция BDNF и в большей степени GDNF, так как инициируется пролиферация глии на месте погибших нейронов. Оба фактора, и в большей степени GDNF, обладают выраженным антигипоксическим и нейротропным эффектом и оказывают существенное влияние на функциональное состояние нейрональной сети [6, 13]. В ответ на успешную регуляцию гомеостаза мы наблюдали повышение продукции BDNF и GDNF в исследуемых группах, что, возможно, обеспечивало благоприятный исход родов для плода вне зависимости от степени реализации стресс-факторов. При нарушении регуляции гомеостаза у плода или истощении компенсаторных механизмов мы наблюдали вырабатку BDNF значительно ниже базального уровня, что не обеспечивало благоприятный исход родов для плода вне зависимости от степени реализации стресс-факторов. Полученные данные клинического исследования указывают на существование тесной взаимосвязи уровня нейротрофических

Таблица 3

Зависимость уровня BDNF и GDNF от осложнений течения родов, исхода родов и пола плода

Показатель	Уровень экспрессии BDNF, нг/мл				p
	Наличие фактора		Отсутствие фактора		
	М (SD)	95% ДИ	М (SD)	95% ДИ	
Изменение цвета околоплодных вод	1326,8 (443,9)	1215,9-1437,8	1113,1 (443,9)	979,7-1246,4	0,015*(1)
Наличие ФПН/ гипоксии плода	1320,4 (420,8)	1217,9-1467,3	1136,8 (423,0)	1021,7-1267,3	0,036*(1)
Наличие преэклампсии	892,3 (473,7)	460,7-1506,1	1248,9 (422,3)	1164,82-1345,6	0,048*(1)
Исход родов для новорожденного	1081,0 (407,5)	972,7-1298,7	1277,93 (428,3)	1170,2-1381,1	0,048*(1)
Женский пол новорожденного	1343,2 (423,6)	1212,9-1473,6	1132,1 (414,7)	1139,6-1313,7	0,016*(1)
	Уровень экспрессии GDNF, пг/мл				p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Патологический тип КТГ	81,4	49,7-259,5	42,9	35,6-85,3	0,004*(2)
Изменение цвета околоплодных вод	42,0	34,4-112,2	58,3	41,3-113,6	0,051*(2)
Наличие ФПН/ гипоксии плода	63,6	42,2-182,6	41,3	34,3-82,7	0,004*(2)

Примечание: * — $p < 0,05$, различия статистически значимы; ⁽¹⁾ — использован t-критерий Стьюдента; ⁽²⁾ — использован критерий U-Манна-Уитни.

факторов и реализацию фетальных компенсаторно-приспособительных возможностей плода при наличии факторов развития гипоксии в родах. Результаты согласуются с экспериментальными и клиническими данными в литературе [13–15].

В научных работах Giannopoulou I. et al., Shen Z. et al. было высказано мнение о том, что нарушение регуляции синтеза и высвобождения нейротрофинов может привести к значительному влиянию на здоровье матери и плода [16, 17].

В экспериментальном исследовании Kodomari I et al. было доказано, что материнский BDNF достигает головного мозга плода через маточно-плацентарный барьер и может способствовать его развитию [18]. Молекула внеклеточной регуляции BDNF способствует пролиферации трофобласта, влияет на ангиогенез и регулирует развитие плаценты и плода. Изменения уровней нейротрофинов приводят к патологиям плаценты, приводящим к различным осложнениям беременности, таким как преэклампсия, задержка внутриутробного развития и преждевременные роды. Экспрессия гена BDNF в плаценте была ниже у женщин с преэклампсией, чем у женщин в группе контроля [11]. В нашем исследовании уровень BDNF в пуповинной крови при наличии преэклампсии был статистически значимо ниже, чем у пациенток без этой патологии.

На уровень GDNF могут влиять различные факторы, в том числе хронический стресс, за счет повышения уровня глюкокортикоидов, которые могут подавлять выработку и секрецию GDNF [6]. Учитывая, что родовая деятельность является стресс-фактором как для матери, так и для плода [19, 20], можно предположить, что в зависимости

от факторов риска будет меняться уровень этих нейротрофинов, частично реализуя эндогенные компенсаторно-приспособительные механизмы. В проведенном в 2004 году Федоровым Г.Н. с соавт. клиническом исследовании было показано, что у детей с минимальными мозговыми дисфункциями уровень BDNF в 1,5 раза был ниже, чем у практически здоровых детей. Эти данные хорошо согласуются с нашими выводами о важной роли нейротрофинов в регуляции компенсаторно-приспособительных механизмов у плода [14, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном нами исследовании установлена роль нейротрофических факторов BDNF и GDNF в регуляции гомеостаза у плода при интранатальном воздействии стресс-факторов. Высокий уровень исследуемых нейротрофинов частично обеспечивает надежные компенсаторно-приспособительные механизмы адаптации плода, в то время как их низкий уровень приводит к уменьшению резервных возможностей плода и не обеспечивает устойчивости плода к факторам гипоксии в родах, благоприятному исходу родов для плода и гладкому течению периода адаптации.

Авторы благодарны Марапову Д.И., к.м.н., доценту кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранения Казанской государственной медицинской академии, главному редактору интернет-портала medstatistic.ru за помощь в понимании основ статистического анализа данных и консультативную помощь в оценке полученных результатов.

Конфликт интересов. У авторов отсутствует конфликт интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Щербакова, Е. М. Демографические итоги I полугодия 2020 года в России (часть II) // Демоскоп Weekly. – 2020. – №. 869–870.
2. Кихтенко, Е. В. Постнатальная морфология гемато-энцефалического барьера при гипоксическом повреждении // Патология. – 2012. – Т. 3, № 26. – С. 1–3.
3. Сахарнова, Т. А. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и его роль в функционировании центральной нервной системы / Т. А. Сахарнова, М. В. Ведунова, И. В. Мухина // Нейрохимия. – 2012. – Т. 4. – С. 269–277.
4. Skaper, S. D. Neurotrophic Factors: An Overview // Methods Mol. Biol. United States. – 2018. – Vol. 1727. – P. 1–17.
5. Troponin-T levels in perinatally asphyxiated infants during the first 15 days of life / T. Güneş, M. A. Oztürk, S. M. Köklü [et al.] // Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). – 2005. – Vol. 11 (94). – P. 1638–1643.
6. Попова, Н. К. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга / Н. К. Попова, Т. В. Ильчибаева, В. С. Науменко // Биохимия. – 2017. – № 3 (82). – С. 449–459.
7. Адаптационная роль глияльного нейротрофического фактора при ишемии головного мозга / Е. В. Митрошина, Б. Ж. Абогессименгане, М. Д. Уразов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2017. – № 1 (9). – С. 68–76.
8. Neurotrophins and glial cell line-derived neurotrophic factor in the ovary: Physiological and pathophysiological implications / H. M. Chang, H. C. Wu, Z. G. Sun [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 224–242.
9. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain / M. V. Johnston, W. H. Trescher, A. Ishida [et al.] // Pediatr. Res. – 2001. – Vol. 49, № 6. – P. 735–741.
10. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор) / И. В. Острова, Н. В. Голубева, А. Н. Кузовлев, А. М. Голубев // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 70–86.
11. Levels of brain derived neurotrophic factors across gestation in women with preeclampsia / V. D'Souza, V. Patil, H. Pital [et al.] // Int. J. Dev. Neurosci. – 2014. – Vol. 37. – P. 36–40.
12. Определение концентрации нейротрофических факторов и нейрон-специфической енолазы в крови новорожденных с повреждениями центральной нервной системы как новый подход в клинической диагностике / М. В. Ведунова, К. А. Терентьева, Н. А. Щелчкова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 25–30.
13. Участие эндоканнабиноидной системы в адаптации нейрон-глияльных сетей к факторам ишемии in vitro / Е. В. Митрошина, Т. А. Мищенко, Н. В. Воронова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 66–75.
14. Роль определения мозгового нейротрофического фактора человека у детей с ММД / Г. Н. Федоров, В. Н. Григорьева, М. А. Константинова, В. Г. Федоров // Нейроиммунология. – 2004. – Т. 6, № 3–5. – С. 429.
15. Роль мозгового и глияльного нейротрофических факторов при хронической внутриутробной кислородной депривации плода / Н. А. Щелчкова, А. А. Кокая, В. Ф. Беженарь [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 25–33.
16. The roles of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in predicting treatment remission in a Chinese Han population with generalized anxiety disorder / Z. Shen, J. Zhu, Y. Yuan [et al.] // Psychiatry Res. Elsevier B.V. – 2019. – Vol. 271. – P. 319–324.
17. Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins / I.

- Giannopoulou, M. A. Pagida, D. D. Briana, M. T. Panayotacopoulou // Hormones. Hormones. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 25–32.
 18. Maternal supply of BDNF to mouse fetal brain through the placenta / I. Kodomari, E. Wada, S. Nakamura, K. Wada // Neurochem. Int. – 2009. – Vol. 54, № 2. – P. 95–98.
 19. Stress during labor and delivery and early lactation performance / D. C. Chen, L. Nommsen-Rivers, K. G. Dewey, B. Lönnnerdal // Am. J. Clin. Nutr. – 1998. – Vol. 68, № 2. – P. 335–344.
 20. Хазипов, Р. Н. Окситоцин и физиологическая адаптация плода во время родов / Р. Н. Хазипов, Р. А. Гиниатуллин // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 5. – С. 700–706.

Сведения об авторах

Рождественская Ольга Викторовна
 ФГБОУ ВО ПСПГМУ им. акад. И. П. Павлова
 Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
 ORCID: 0000-0003-2280-9196
 Email: olgamish@inbox.ru

Кокая Анна Александровна, к.м.н.
 ФГБОУ ВО ПСПГМУ им. акад. И. П. Павлова
 Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
 СПб ГБУЗ «Родильный дом № 16»,
 г. Санкт-Петербург, Россия
 Email: kann9998@yandex.ru

Беженар Виталий Федорович, д.м.н., профессор
 ФГБОУ ВО ПСПГМУ им. акад. И. П. Павлова
 Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
 ORCID: 0000-0002-7807-4929
 Email: bez-vitaliy@yandex.ru

Щелчкова Наталья Александровна, к.б.н., доцент
 ФГАОУ ВО «НИНГУ им. Н.И. Лобачевского»,
 г. Нижний Новгород, Россия
 ФГБОУ ВО «ПИМУ», г. Нижний Новгород, Россия
 ORCID: 000-0001-6308-4746
 Email: natalia-shelchkova@rambler.ru

Information about the authors

Olga V. Rozhdestvenskaya
 Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
 St. Petersburg, Russia
 ORCID: 0000-0003-2280-9196
 Email: olgamish@inbox.ru

Anna A. Kokaya, MD
 Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
 St. Petersburg, Russia
 Maternity hospital #16, St. Petersburg, Russia
 Email: kann9998@yandex.ru

Vitalij F. Bezhenar, PhD, Professor
 Pavlov First St. Petersburg State Medical University,
 St. Petersburg, Russia
 ORCID: 0000-0002-7807-4929
 Email: bez-vitaliy@yandex.ru

Natal'ja A. Shelchkova, MD, Associate Professor
 National Research Lobachevsky State University
 of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia
 Privolzhsky Research Medical University,
 Nizhny Novgorod, Russia
 ORCID: 000-0001-6308-4746
 Email: natalia-shelchkova@rambler.ru

Оригинальная статья

@ Кондратюк И.В., Каракулова Ю.В., Падруль М.М., Турова Е.В., 2021

УДК: 618.3:616.12-008.331:616-071

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-21-26

МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР КАК ПРЕДИКТОР ТЯЖЕСТИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИИ.В. Кондратюк^{1, 2}, Ю.В. Каракулова², М.М. Падруль², Е.В. Турова²¹ ГБУЗ Пермского края «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье»

г. Пермь, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Российская Федерация

Введение. Было изучено количественное содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови беременных женщин с гипертензивными расстройствами в сроках гестации от 22 до 42 недель. Выявлена корреляция мозгового нейротрофического фактора плазмы крови с тяжестью преэклампсии и ее осложнений, таких как HELLP-синдром, отслойка плаценты. Нарастание BDNF отражает повышение компенсаторных восстановительных функций нервной системы. Повышение запаса мозгового нейротрофина при тяжелых осложнениях гипертензивных расстройств требует дальнейшего изучения патогенеза с позиций нейропластичности, что в свою очередь позволит улучшить своевременную диагностику и профилактику. **Цель исследования** — определить количественное содержание мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови как возможного предиктора тяжести преэклампсии и ее осложнений. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе родильного дома ГKB имени М.А. Тверье, г. Пермь. Обследовано 88 беременных женщин на сроке гестации от 22 до 42 недель, 77 из них с гипертензивными расстройствами в виде хронической артериальной гипертензии, гестационной артериальной гипертензией, преэклампсией, HELLP-синдрома. Группу сравнения составили 11 беременных здоровых женщин. В группу контроля вошли 11 небеременных здоровых женщин. **Результаты.** Изучен вопрос наличия гипертензивных осложнений при беременности и их корреляция с количественным содержанием BDNF сыворотки крови. **Обсуждение.** Мозговой нейротрофический фактор, определенный в сыворотке периферической крови, является одним из лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать вероятные проявления преэклампсии и HELLP-синдрома и достоверно определять степень тяжести этих осложнений. **Заключение.** При тяжелых осложнениях гипертензивных расстройств выявлено достоверное повышение BDNF в сыворотке крови, что в свою очередь является диагностическим маркером этих состояний.

Ключевые слова: беременность, гипертензивные расстройства, HELLP-синдром, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, нейротрофины, нейротрофический фактор, BDNF.

Цитирование: Мозговой нейротрофический фактор как предиктор тяжести гипертензивных осложнений при беременности / И. В. Кондратюк, Ю. В. Каракулова, М. М. Падруль, Е. В. Турова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 21-26. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-21-26.

Cite as: Cerebral neurotrophic factor as a predictor of the severity of hypertensive complications in pregnancy / I. V. Kondratiuk, Y. V. Karakulova, M. M. Padrul, E. V. Turova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 21-26. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-21-26.

Рукопись поступила: 24.02.2021. Принята в печать: 17.05.2021

CEREBRAL NEUROTROPHIC FACTOR AS A PREDICTOR OF THE SEVERITY OF HYPERTENSIVE COMPLICATIONS IN PREGNANCY

I.V. Kondratiuk^{1, 2}, Y.V. Karakulova², M.M. Padrul², E.V. Turova²

¹ M.A. Tver'e City Clinical Hospital, Perm, Russian Federation

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

Introduction. We studied the quantitative content of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the serum of pregnant women with hypertensive disorders at 22 to 42 weeks' gestation. A correlation was found between brain plasma neurotrophic factor and the severity of preeclampsia and its complications, such as HELLP syndrome, placental detachment. The increase in BDNF reflects an increase in compensatory restorative functions of the nervous system. Increased brain neurotrophin reserve in severe complications of hypertensive disorders requires further study of the pathogenesis from the standpoint of neuroplasticity, which in turn will improve timely diagnosis and prevention. **Purpose of the study** — determination of quantitative serum brain-derived neurotrophic factor as a possible predictor of the severity of preeclampsia and its complications. **Materials and methods.** The study was conducted on the basis of the M.A. Tver'e Maternity Hospital, Perm. Eighty-eight pregnant women at 22 to 42 weeks' gestation were examined, 77 of them with hypertensive disorders as chronic arterial hypertension, gestational arterial hypertension, preeclampsia, and HELLP syndrome. The comparison group consisted of 11 healthy pregnant women. The control group included 11 non-pregnant healthy women. **Results.** The presence of hypertensive complications in pregnancy and their correlation with the quantitative content of serum BDNF was studied. **Discussion.** Brain-derived neurotrophic factor determined in peripheral blood serum is one of the laboratory indicators that allow to predict the likely manifestations of preeclampsia and HELLP syndrome and reliably determine the severity of these complications. **Conclusion.** In severe complications of hypertensive disorders a reliable increase of BDNF in blood serum was revealed, which in turn is a diagnostic marker of these conditions.

Keywords: pregnancy, hypertensive disorders, HELLP syndrome, premature detachment of the normally located placenta, preeclampsia, neurotrophins, neurotrophic factor, BDNF.

ВВЕДЕНИЕ

Каждый год около 830 беременных женщин в мире умирает в результате возникновения осложнений во время беременности и в послеродовом периоде от различных предотвратимых причин [1, 2]. Одной из таких предотвратимых причин являются гипертензивные осложнения [3]. В Российской Федерации частота артериальной гипертензии (АГ) среди беременных составляет 5-30%. По данным Минздрава России, в течение последнего десятилетия гипертензивные осложнения при беременности занимают четвертое место в списке причин материнской смертности и составляют 15,7% в структуре материнских потерь [4-6]. Однако в 2018 году отмечается снижение показателя материнской смертности от преэклампсии и эклампсии. Несмотря на успехи современной науки, преэклампсия и ее осложнения остаются основной причиной перинатальной и материнской смертности [7-9].

Под гестационной АГ понимают возникновение высокого артериального давления, выше или равного 130/90 мм рт. ст., без других клинических симптомов преэклампсии после 20 недель беременности у женщин, которые прежде имели нормальное артериальное давление. АГ, возникающую до 20 недель беременности, расценивают как хроническую. Преэклампсия — это синдром мультисистемной дисфункции, возникающий при беременности, в основе которого лежит увеличение проницаемости сосудистой стенки с последующим развитием волемиических и гемодинамических нарушений [10, 11].

К тяжелым осложнениям преэклампсии относятся такие состояния, как эклампсия, HELLP-синдром, острая почечная недостаточность, отек легких, инсульт, инфаркт миокарда, отслойка плаценты, антенатальная гибель плода, кровоизлияние и отслойка сетчатки глазного яблока [10].

Многочисленные исследования направлены на изучение факторов, провоцирующих появления преэклампсии: генетических [11-13, 20], иммунологических [21-24], сосудистых [25-28]. Предикторы диагностики преэклампсии остаются до конца неизученными, что существенно ограничивает способность ее прогнозирования. На сегодняшний день в мире не существует ни одного теста с достаточной чувствительностью и специфичностью, обеспечивающего раннюю диагностику гипертензивных расстройств и их осложнений при беременности.

Одними из показателей тяжести преэклампсии, возможно, являются нейротрофины, а именно мозговой нейротрофический фактор (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF). Нейротрофины — крупные полипептидные молекулы, относящиеся к семейству ростовых нейротрофических факторов, которые участвуют в контроле многообразных функций нервной системы в норме и при патологии. Они осуществляют структурную и функциональную организацию как отдельных клеток мозга, так и нейрональной сети в целом, являясь регуляторами нейрональной пластичности [14-17]. Одна из основных функций нейротрофинов связана со способностью противостоять окислительному стрессу и апоптозу («програм-

мируемой смерти» клетки). Нейротрофины также служат важными регуляторами нейрогенеза, образования из прогениторных (стволовых) нейрональных предшественников новых клеток [29]. Наиболее изученным является мозговой нейротрофический фактор BDNF [30].

Цель исследования — определить количественное содержание мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови как возможного предиктора тяжести преэклампсии и ее осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе родильного дома ГКБ им. М.А. Тверье.

Объектом исследования послужили 88 беременных женщин в сроке беременности 26-41 недель и 11 небеременных здоровых женщин. Эти пациентки были разделены на 3 группы.

Основная группа — беременные с гипертензивными расстройствами (n=77). В основную группу (1 группа) входили беременные с хронической артериальной гипертензией (n=9), с гестационной артериальной гипертензией (n=13), с умеренной преэклампсией (n=12), с тяжелой преэклампсией (n=43), с HELLP-синдромом (H (hemolysis) — внутрисосудистый гемолиз; EL (elevated liver enzymes) — повышение печеночных ферментов; LP (low platelet count) — снижение уровня тромбоцитов) (n=7), с осложненным течением преэклампсии по типу преждевременной отслойки плаценты (n=7).

Группа сравнения (2 группа) — беременные здоровые (n=11).

Группа контроля (3 группа) — небеременные (n=11).

В исследование не были включены женщины со вторичной и неклассифицируемой АГ.

Проведено комплексное обследование и анализ 88 индивидуальных карт беременных (форма № 111/у) и историй родов (форма № 096/у) в период с 2018-2019 гг.

Все пациенты дали письменное информированное согласие на осмотр, проведение исследования. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера.

Проведено общеклиническое исследование и определение мозгового нейротрофического фактора BDNF в плазме крови методом ИФА (набор SEA011Hu ELISA Kit for Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)) у беременных женщин в сроке гестации 22-42 недели при развитии гипертензивных осложнений.

Проведено изучение акушерского анамнеза, течения беременности и родов, сопутствующей экстрагенитальной патологии. Средний возраст пациенток варьировал от 18 до 40 лет. Средний показатель был практически одинаковым во всех группах. При изучении гинекологического анамнеза в группе с гипертензивными состояниями чаще встречается дисплазия шейки матки (29; 37,7±10,8), хронический эндометрит (22; 28,6±10,1), хотя значимых статистических различий между группами нет.

Паритет женщин с гипертензивными расстройствами представлен в таблице 1. Доля первородящих в этой группе составила 66,2%.

Таблица 1
Паритет пациенток в сравниваемых группах

Паритет	Количество пациенток				P-value
	Основная группа		Группа сравнения		
	абс.	%	абс.	%	
Первородящие	51	66,2	3	27,3	0,0231*
Повторнородящие	26	33,8	8	72,7	0,0231*
Итого	77	100	11	100	

Примечание: выявлены статистически значимые различия распределения показателей между группами (p<0,05).

При статистическом анализе акушерского анамнеза получены значимые различия по показателям срока гестации, метода родоразрешения. В группе с гипертензивными расстройствами частота кесарева сечения значительно выше, чем в группе здоровых беременных (табл. 2). Средний срок гестации в группе 1 составил 35 недель, во группе 2 — 38 недель (p = 0,0004).

Таблица 2
Особенности течения беременности и родов сравниваемых групп

Течение беременности и родов	Количество пациенток				P-value
	Основная группа		Группа сравнения		
	абс.	%	абс.	%	
Кесарево сечение	49	63,6	2	23,1	0,0206*
Роды физиологические	26	33,8	9	76,9	0,0206*
Итого	77	100	11	100	

Примечание: различия между группами значимы при p<0,05.

Экстрагенитальная патология в группах распределилась следующим образом: хроническая анемия (группа 1 — 48,1±11,2%, группа 2 — 46,2±26,1, p=0,0363), хронический пиелонефрит (группа 1 — 16,9±8,4%, группа 2 — 15,4±15,4%, p=0,6771), гипотиреоз (группа 1 — 7,8±6,0%, группа 2 — 23,1±22,1, p=0,5788).

Обработку и анализ материала производили с использованием стандартных пакетов прикладных компьютерных программ Excel 2007, Medcalc. Проверка гипотезы о различии результатов исследования по периодам проводилась параметрическими (критерий Стьюдента) и непараметрическими (Критерий Вилкоксона) методами в зависимости от нормальности выборки. Различия считали достоверными при p<0,05. Результаты исследования представлены в виде среднее ± стандартное отклонение (M±STD). Корреляционный анализ зависимостей осуществлялся с помощью рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена с учетом достоверности (p). При p<0,05 различия считались значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительном анализе уровня сывороточного BDNF у беременных в исследуемых группах было обнаружено, что женщины с гипертензивными осложнениями отличаются более высокими значениями этого показателя (рис. 1).

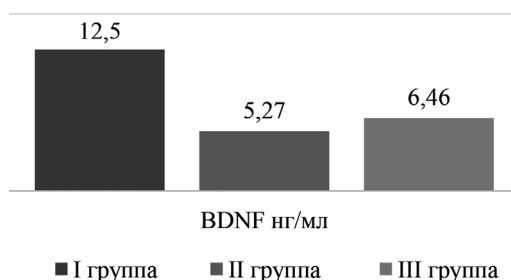


Рис. 1. Количество нейротрофического фактора в сравниваемых группах (статистически значимые различия распределения ($p=0,0007$ к группе сравнения, $p=0,0029$ к группе контроля); для остальных показателей статистически значимые различия не выявлены)

Количественное содержание сывороточного BDNF в подгруппах у женщин с гипертензивными расстройствами было значительно выше показателей групп сравнения и контроля (рис. 2).

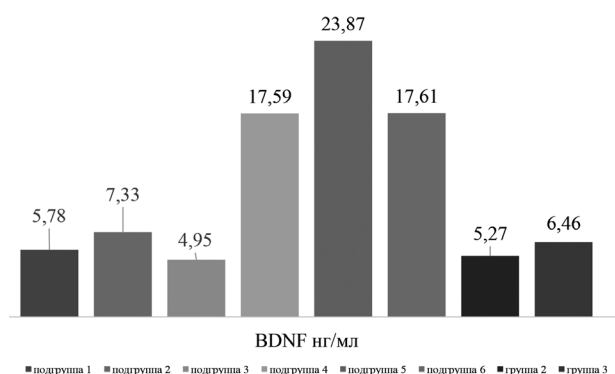


Рис. 2. Количество нейротрофического фактора в сравниваемых группах и подгруппах (статистически значимые различия распределения; для остальных показателей статистически значимые различия не выявлены; 1 подгруппа — беременные с хронической АГ; 2 подгруппа — беременные с гестационной АГ; 3 подгруппа — беременные с умеренной ПЭ; 4 подгруппа — беременные с тяжелой ПЭ; 5 подгруппа — беременные с HELLP синдромом; 6 подгруппа — беременные с отслойкой плаценты)

В подгруппе с гипертензивными расстройствами проведенный корреляционный анализ показателей сывороточного BDNF выявил прямую зависимость высокой степени с биохимическими показателями крови: креатинином ($r=0,803$ $p=0,0052$), билирубином ($r=0,803$ $p=0,0052$), аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($r=0,803$ $p=0,0052$), аспаратаминотрансферазы (АСТ) ($r=0,803$ $p=0,0052$), с белком в моче ($r=0,803$ $p=0,0052$), и отрицательную — с ПТИ ($r=-0,670$ $p=0,0340$). В подгруппе преэклампсии присутствует обратная корреляционная зависимость сывороточного BDNF с количеством эритроцитов ($r=-0,329$ $p=0,0143$), тромбоцитов ($r=-0,333$ $p=0,0130$), с биохимическими показателями крови: глюкозой ($r=-0,336$ $p=0,0120$), белком ($r=-0,365$ $p=0,0061$), показателями коагулограммы: протромбиновым индексом ($r=-0,441$ $p=0,0007$), фибриногеном ($r=-0,434$ $p=0,0009$), тромбиновым временем ($r=-0,310$ $p=0,0211$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Во время клинических проявлений тяжелой преэклампсии, HELLP-синдроме в организме происходят патологические изменения в виде полиорганной недостаточности, которая осложняется в дальнейшем преждевременной отслойкой нор-

мально расположенной плаценты, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В нашем исследовании количество мозгового нейротрофина коррелирует с возрастающей степенью тяжести гипертензивных расстройств (гестационная артериальная гипертензия, умеренная тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром). Изучен вопрос тяжести гипертензивных осложнений при беременности и корреляция с количественным содержанием BDNF сыворотки крови. При тяжелых осложнениях гипертензивных расстройств (тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром, преждевременная отслойка плаценты) выявлено достоверное значительное повышение мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови, что в свою очередь является диагностическим маркером этих состояний. Несмотря на клиническое благополучие, количественное содержание мозгового нейротрофического фактора в крови указывает на срыв системы организма, что приводит в свою очередь к синдрому полиорганной недостаточности.

Развитие тяжелых осложнений беременности, таких как преэклампсия и HELLP-синдром, как правило, связаны с проявлениями эндотелиальной дисфункции и повышением содержания мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови. В эмбриональном периоде мозговой нейротрофин, как и другие представители семейства, отвечает за выживание, рост и дифференцировку нейронов. В сформировавшейся нервной системе нейротрофин обеспечивает процессы нейропластичности и восстановления нейронов в условиях патологии [32]. Кроме того, мозговой нейротрофический фактор является одним из маркеров проявлений эндотелиальной дисфункции. В литературных источниках неоднократно обсуждались клинические и лабораторные проявления преэклампсии и HELLP-синдрома, которые в ряде работ авторы связывают с мозговой дисфункцией на фоне имеющейся эндотелиопатии. К сожалению, в настоящее время отсутствуют диагностически достоверные лабораторные показатели дисрегуляции работы головного мозга как важнейшего звена в патогенезе преэклампсии. На наш взгляд, мозговой нейротрофический фактор, определенный в сыворотке периферической крови, является одним из лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать вероятные проявления преэклампсии и HELLP-синдрома и достоверно определять степень тяжести этих осложнений. Эти данные, впервые полученные нами, коррелируют с акушерскими осложнениями. Доказано, что биосинтез BDNF происходит в человеческих мегакариоцитах, впоследствии фактор накапливается и экспрессируется тромбоцитами и обнаруживается в сыворотке, и увеличение его концентрации, вероятнее всего, обусловлено усиленным высвобождением фактора при коагуляции [33].

Учитывая полученные результаты, мы считаем, что при помощи данного теста будет возможным прогнозировать такие тяжелые осложнения преэклампсии, как HELLP-синдром, отслойка плаценты. На основании полученных данных был разработан «Способ прогнозирования риска развития тяжелых осложнений преэклампсии», защищенный Патентом Российской Федерации [19]. Таким образом, впервые проведено исследование количественного содержания нейротрофинов сыворотки крови беременных женщин и корреляция их с развитием акушерских осложнений, связанных с гипертензивными расстройствами.

ВЫВОДЫ

Количественное содержание мозгового нейротрофического фактора у беременных с гипертензивными расстройствами статистически значимо выше, чем у здоровых беременных и здоровых небеременных женщин.

Определение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора в сыроворотке периферической крови может быть использовано в качестве объективного маркера ранней диагностики гипертензивных расстройств и их осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ВОЗ. Материнская смертность. Информационный бюллетень № 348. Май 2012 г. – Url: <http://www.demoscope.ru/weekly/2012/0525/reprod01.php>.
2. Внедрение цикла Анализа Критических Случаев в акушерской практике на уровне стационара / Европейское региональное бюро ВОЗ. – Копенгаген, 2017. – 104 с. 7. – Url: <http://docs.spbmiac.ru/docs/materialy-voz/2017-god/informacionnyi-byulleten-za-sentyabr>
3. Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 г. : Методическое письмо МЗ РФ от 09.10.2015. – 2015. – 72 с.
4. Серов, В. Н. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде : Клинические рекомендации / В. Н. Серов, Л. Н. Адамян, Е. М. Шифман // Протокол. – 2016. – С. 7.
5. Радзинский, В. Е. Акушерство : Учебник / В. Е. Радзинский, А. М. Фукс. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1040 с.
6. Материнские и перинатальные исходы при ранней и поздней преэклампсии / Г. В. Хлестова, А. О. Карапетян, М. Н. Шакая [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 41–47. – Url: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.41-7>.
7. Акушерство : национальное руководство : 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.
8. Материнская смертность в Российской Федерации в 2018 г. : Методическое письмо МЗ РФ от 18.09.2019. – 34 с. – Url: http://oblzdrav.volgograd.ru/upload/iblock/79c/Metodicheskoe_pismo_po_MS_2018.pdf
9. Зильбер, А. П. Преэклампсия и эклампсия: клиничко-физиологические основы и алгоритмы диагностики / А. П. Зильбер, Е. М. Шифман, А. Г. Павлов – Петрозаводск, 1997. – 52 с.
10. Липатова, Е. В. Патогенетически обоснованные подходы к профилактике тяжелой преэклампсии, осложненной HELLP-синдромом / Е. В. Липатова, А. А. Игонина, Р. Р. Кафетулова // Современные аспекты профилактики заболеваний : Сборник материалов / Под ред. Г. П. Котельникова, И. И. Березина, В. А. Куркина [и др.]. – 2017. – С. 101–102.
11. Лемешевская, Т. В. Прогнозирование преэклампсии при проведении расширенного комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности / Т. В. Лемешевская, О. В. Прибушена. – Url: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.12.52-59>.
12. Способ персонализированного прогнозирования развития преэклампсии на основе анамнестических, фенотипических и генотипических предикторов / А. М. Торчинов, В. М. Кузнецов, А. В. Акуденко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – № 1. – С. 87–91.
13. Внедрение цикла Анализа Критических Случаев в акушерской практике на уровне стационара. – Европейское региональное бюро ВОЗ. – Копенгаген, 2017. – 104 с. 7. – <http://docs.spbmiac.ru/docs/materialy-voz/2017-god/informacionnyi-byulleten-za-sentyabr>
14. Гомазков, О. А. Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических ростовых факторов. – М. : Издательство ИКАР, 2011. – 92 с. – Url: <http://www.ibmc.msk.ru/content/monography/GomazkovOA3.pdf>
15. Гомазков, О. А. Плейотропные эффекты нейротрофинов. – М. : ООО КДМ, 2010. [Gomazkov, O. A. Pleiotropic effects of neurotrophins. – М. : ООО КДМ, 2010. (In Russ.)]. – 136 с. – Url: <https://www.pharmacokinetics.ru/jour/article/view/249/247>
16. Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов / О. А. Громова, А. В. Пронин, И. Ю. Торшин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № 4. – Url: <https://cyberleninka.ru/article/n/nejrotroficheskiy-i-antioksidantnyy-potentsial-nejropeptidov-i-mikroelementov>.
17. Цепилов, С. В. Нейротрофины крови при хронической ишемии мозга / С. В. Цепилов, Ю. В. Каракулова // Пермский медицинский журнал, 2016. – № 6. – С. 60–65.
18. Юрьев, В. К. Основы медицинской статистики: учебно-методическое пособие / Под ред. В. С. Лучкевича. – СПб. : Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2014. – 32 с. – Url: <http://ir.nmapo.edu.ua:8080/jspui/bitstream/lib/.pdf>
19. Патент Российская Федерация RU 2741730 C1. Способ прогнозирования риска развития тяжелых осложнений преэклампсии / Ю. В. Каракулова, М. М. Падруль, И. В. Кондратюк // Патентообладатель ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е. А. Вавилова. – 2020. – Url: <https://findpatent.ru/patent/274/2741730.html>
20. Preeclampsia screening: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force / J. Henderson, J. Thompson, B. Burda, A. Cantor // JAMA. – 2017. – Vol. 317 (16). – P. 1668–1683. – Doi: 10.1001/jama.2016.18315.
21. Identification of potential early biomarkers of preeclampsia / A. Timofeeva, V. Gusar, N. Kan [et al.] // Placenta. – 2018. – № 61. – P. 61–71. – Doi: 10.1016/j.placenta.2017.11.011.
22. Iacobelli, S. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: A cohort based study in Reunion Island / S. Iacobelli, F. Bonsante, P. Robillard // J. Reprod. Immunol. – 2017. – Vol. 123. – P. 12–16. – Doi: 10.1016/j.jri.2017.08.005.
23. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature / M. Nourollahpour Shideh, Z. Behboodi Moghadam, I. Adam [et al.] // Infection. – 2017. – Vol. 45 (5). – P. 589–600. – Doi: 10.1007/s15010-017-1031-2.
24. Winship, A. Interleukin-11 is upregulated in preeclampsia and leads to inflammation and preeclampsia features in mice / A. Winship, E. Dimitriadis // J. Reprod. Immunol. – 2018. – № 125. – P. 32–38. – Doi: 10.1016/j.jri.2017.11.004.
25. Mean arterial pressure at 12, 22, 32 and 36 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia / A. Tayyar, K. Krithinakis, A. Wright [et al.] // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2016. – Vol. 47. – P. 573–579. – Doi: 10.1002/uog.15815.
26. Ali, S. Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy / S. Ali, R. Khalil // Expert Opin Ther Targets. – 2015. – Vol. 19. – P. 1495–1515. – Doi: 10.1517/14728222.2015.1067684.
27. McMaster, K. Mitochondrial dysfunction in preeclampsia demonstrated by increased reactive oxygen species production. Poster Session II (Poster 337) / K. McMaster, V. Vaka, B. LaMarca // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 218 (1). – P. S209–S210.
28. HtrA3 Isoform-Specific ELISAs for Early Detection of Preeclampsia / Y. Wang, Y. Li, J. Hyett [et al.] // J. Biomol. Screen. – 2016. – P. 1087057116682425. – Doi: 10.1177/1087057116682425.
29. Barbacid, M. Neurotrophic factors and their receptors // Curr Opin Cell Biol. – 1995. – Vol. 7 (2). – P. 148–55.
30. Khan, N. Neurotrophins and neuropathic pain: role in pathobiology / N. Khan, M. T. Smith // Molecules. – 2015. – Vol. 20 (6). – P. 10657–88. – Doi: 10.3390/molecules200610657.

31. El Farra, J. Management of Hypertensive Crisis for the Obstetrician/Gynecologist / J. El Farra, C. Bean, J.N. Martin Jr. // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2016. – Vol. 43 (4). – P. 623-637. – Doi: 10.1016/j.ogc.2016.07.005.
32. Barde, Y. A. Trophic factors and neuronal survival // Neuron. – 1989. – Vol. 2 (6). – P. 1525-34.
33. Measuring and Validating the Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Human Serum / Y. Naegelin, H. Dingsdale, K. Säuberli [et al.] // eNeuro. – 2018. – Vol. 5 (2). – Doi:10.1523/ENEURO.0419-17.2018/

Сведения об авторах

Кондратюк Иван Васильевич
ГКБ имени М.А. Тверье, г. Пермь, Россия
ФГБОУ ВО "ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера"
Минздрава России, г. Пермь, Россия
Email: ioann575@gmail.com
Каракулова Юлия Владимировна, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО "ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера"
Минздрава России, г. Пермь, Россия
Падруль Михаил Михайлович, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО "ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера"
Минздрава России, г. Пермь, Россия
Турова Елена Владимировна
ФГБОУ ВО "ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера"
Минздрава России, г. Пермь, Россия

Information about the authors

Ivan V. Kondratiuk
M.A. Tver'e City Clinical Hospital,
Perm, Russia
E.A. Wagner Perm State Medical University,
Perm, Russia
Email: ioann575@gmail.com
Julija V. Karakulova, PhD, Professor
E.A. Wagner Perm State Medical University,
Perm, Russia
Mihail M. Padrul, PhD, Professor
E.A. Wagner Perm State Medical University,
Perm, Russia
Elena V. Turova
E.A. Wagner Perm State Medical University,
Perm, Russia

Оригинальная статья

@ Кудрявцева Е.В., Потапов Н.Н., Ковалев В.В., 2021

УДК: 618.3:616.69-008.8:575.224.23

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-27-32

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУЖСКОГО ФАКТОРА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Е.В. Кудрявцева¹, Н.Н. Потапов², В.В. Ковалев¹¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация² МАУЗ ГКБ № 40, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. При свершившемся невынашивании беременности следует обследовать не только женщину, но и ее партнера. **Цель исследования** — оценить значение показателей спермограммы у партнеров пациенток с неразвивающейся беременностью. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование. В работу включено 197 супружеских пар. В группу 1 вошла 71 супружеская пара, имеющая в анамнезе неразвивающуюся беременность. В 45 случаях при проведении цитогенетического исследования эмбриона были выявлены хромосомные аномалии (ХА), эти пациенты вошли в подгруппу 1а, остальные составили подгруппу 1б. Контрольную группу (группа 2) составили 126 супружеских пар, не имеющих потерь беременности в анамнезе. Во всех парах был проведен подробный сбор анамнеза и общеклинические обследования. Супругам пациенток проводился анализ спермограммы. **Результаты.** В 1 группе доля мужчин, злоупотребляющих алкоголем, была выше, чем в группе 2 (40,8% против 19% ; $p < 0,01$). В подгруппе 1б хронические заболевания были отмечены у 61,5% мужчин, в группе 2 — лишь у 28,6% ($p < 0,001$). Различия по количеству мужчин с нормальной спермограммой выявлены между группой 2 и подгруппой 1б (соответственно 65,1% и 35,3%; $p = 0,036$). В группе 1 тератозооспермия была у 45% мужчин (у 43,5% в подгруппе 1а, у 47,1 в подгруппе 1б), а в группе 2 — лишь у 16,3% ($p = 0,004$). **Обсуждение.** В большинстве случаев ведущим этиологическим фактором при невынашивании беременности является хромосомная патология у эмбриона (плода). В генезе неразвивающейся беременности возрастает роль «мужского» фактора. Обследование супруга должно стать неотъемлемым компонентом при прекоцепционной подготовке. **Заключение.** Злоупотребление алкоголем супруга является фактором риска наличия ХА у эмбриона и невынашивания беременности. Наличие хронических заболеваний у супруга — это также фактор риска невынашивания беременности. Среди параметров спермограммы наиболее значимым при оценке риска невынашивания беременности в супружеской паре является количество сперматозоидов с нормальной морфологией, тератозооспермия существенно повышает риск неразвивающейся беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, мужское здоровье, хромосомные аберрации, спермограмма.

Цитирование: Кудрявцева, Е. В. Патогенетическое значение мужского фактора при неразвивающейся беременности / Е. В. Кудрявцева, Н. Н. Потапов, В. В. Ковалев // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 33-37. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-27-32.

Cite as: Kudryavtseva, E. V. Pathogenetic significance of the male factor in an uncompleted pregnancy / E. V. Kudryavtseva, N. N. Potapov, V. V. Kovalev // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 27-32. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-27-32.

Рукопись поступила: 20.02.2021. Принята в печать: 07.05.2021

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF THE MALE FACTOR IN AN UNCOMPLETED PREGNANCY

E.V. Kudryavtseva¹, N.N. Potapov², V.V. Kovalev¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² City Clinical Hospital №40, Ekaterinburg, Russian Federation

Introduction. When pregnancy failure occurs, not only the woman should be examined, but also her partner. **Purpose of the study** — to evaluate the significance of spermogram values in the partners of patients with an uncompleted pregnancy. **Materials and methods.** A retrospective comparative cohort study was conducted. A total of 197 married couples were included in the study. Group 1 consisted of 71 couples with a history of miscarriage. Chromosomal abnormalities (CA) were detected during embryo cytogenetic examination in 45 cases; these patients were included in subgroup 1a; the rest constituted subgroup 1b. The control group (group 2) consisted of 126 couples without a history of pregnancy loss. A detailed anamnesis and general clinical examinations were performed in all the couples. Spouses of the patients underwent spermogram analysis. **Results.** The proportion of men who abused alcohol was higher in group 1 than in group 2 — 40.8% vs. 19% ($p<0.01$). In subgroup 1b chronic diseases were noted in 61.5% of men, in group 2 — only 28.6% ($p<0.001$). Differences in the number of men with normal spermogram were found between group 2 and subgroup 1b, 65.1% and 35.3%, respectively ($p=0.036$). In group 1, 45% of men had teratozoospermia (43.5% in subgroup 1a, 47.1 in subgroup 1b) and in group 2, only 16.3% ($p=0.004$). **Discussion.** In most cases, the leading etiological factor in pregnancy failure is a chromosomal abnormality in the embryo (fetus). The role of the "male" factor is increasing in the genesis of pregnancy failure. Examination of the spouse should be an integral component of pre-conceptional preparation. **Conclusion.** Spousal alcohol abuse is a risk factor for CA in the embryo and for pregnancy failure. The presence of chronic diseases in the spouse is also a risk factor for pregnancy failure. Among the spermogram parameters, the number of spermatozoa with normal morphology is the most significant in assessing the risk of pregnancy failure in a married couple, teratozoospermia significantly increases the risk of non-pregnancy.

Keywords: pregnancy failure, male health, chromosomal aberrations, spermogram.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема невынашивания беременности остается острой медико-социальной проблемой на протяжении многих лет. Несмотря на развитие медицинской науки, число потерь беременности в первом триместре остается высоким и составляет 10-20% от клинически диагностированных беременностей [1-5].

При прекоцепционной подготовке после невынашивания беременности следует оценить образ жизни не только женщины, но и будущего отца ребенка [2]. В рекомендациях «Привычное невынашивание беременности» (ESHRE, 2017) подчеркивается, что потеря беременности — это, безусловно, негативное событие в жизни семьи, но при этом гораздо больше внимания уделяется психологическим нуждам женщины, чем эмоциональному воздействию на мужчину. Клиницисты должны учитывать не только медицинские, но и психосоциальные потребности супружеской пары [2].

Мы полагаем, что совместное обследование супругов помогает не только более эффективно разработать алгоритм прегравидарной подготовки, но и подчеркивает единство супружеской пары и совместный вклад супругов в рождение здорового ребенка, что может позитивно сказаться на супружеских отношениях.

Кроме того, известно, что значительная часть потерь беременности обусловлена хромосомными аномалиями у эмбриона, несовместимыми с его нормальным развитием [1, 6, 7, 8]. На сегодняшний день неясным остается вопрос, стоит ли при выявлении хромосомных анеуплоидий у эмбриона или плода прекратить дальнейшее обследо-

вание (поскольку причина потери беременности установлена), либо необходимо продолжить обследование с целью установления факторов риска, которые увеличивают вероятность геномных мутаций у эмбриона.

Цель исследования — оценить значение показателей спермограммы у партнеров пациенток с неразвивающейся беременностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование. В работу было включено 197 супружеских пар. В основную группу (группа 1) вошла 71 супружеская пара, имеющая в анамнезе неразвивающуюся беременность, при которой было проведено цитогенетическое исследование абортного материала. В 45 случаях в абортном материале были выявлены различные хромосомные аномалии, эти пациенты вошли в подгруппу 1а. В 26 случаях у эмбриона (плода) был установлен нормальный хромосомный набор, эти пациенты составили подгруппу 1б. Контрольную группу (группа 2) составили 126 супружеских пар, не имеющих потерь беременности в анамнезе, у которых беременность завершилась рождением здорового ребенка в доношенном сроке, не имеющего клинических признаков хромосомных аномалий. Объектом исследования послужили медицинские карты пациентов.

Критерии включения в исследование: партнеры пациенток с диагностированным фактом неразвивающейся беременности в сроке беременности 6-12 недель при наличии результатов цитогенетического исследования эмбриона.

Критерии не включения в исследование: возраст супруги меньше 18 или старше 35 лет; срок беременности у супруги на момент гибели эмбриона менее 6 или более 12 недель; отсутствие результата цитогенетического исследования эмбриона; декомпенсированная соматическая патология у одного из супругов; подтвержденные хромосомные аномалии у одного из супругов.

Критерии исключения: отказ супругов от участия в исследовании.

В контрольную группу (группа 2) были включены пациенты, у которых был проведен анализ спермограммы на этапе прекоцепционной подготовки, и в течение трех месяцев после анализа у супруги наступила беременность, которая завершилась рождением живого доношенного ребенка.

Исследование проводилось на базе кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии УГМУ и медицинского центра «Гармония». В исследование были включены супруги пациенток, обследованных в 2018-2019 гг. Анализ данных проводился в 2020 г.

У всех супругов был проведен подробный сбор анамнеза, измерение антропометрических параметров, анализ кариотипа. В группе 1 во всех случаях было проведено цитогенетическое исследование эмбриона. Анализ спермограммы был проведен у 40 мужчин из группы 1 (23 из подгруппы 1а и 17 из подгруппы 1б) и у 43 мужчин группы 2. В основной группе анализ спермограммы у мужчин проводился после свершившейся неразвивающейся беременности у супруги, в контрольной группе — при осуществлении программы прекоцепционной подготовки.

В исследуемых группах и подгруппах мы провели сравнение возраста супругов, антропометрических показателей, наличия соматической патологии и хронических интоксикаций. В группе 1 была описана частота и структура хромосомных аномалий, выявленных у эмбриона при неразвивающейся беременности. Супруги пациенток, у которых был выявлен аномальный хромосомный набор эмбриона, были включены в подгруппу 1а, остальные — в подгруппу 1б. Был проведен сравнительный анализ спермограммы между супругами пациенток групп 1 и 2, а также между подгруппами 1а и 1б.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel (США, 2016). Анализ распределения на нормальность проводился с использованием критерия Шапиро-Уилкса. Среди методов описательной статистики приведены среднее арифметическое и стандартное отклонение (M(SD)), абсолютные и относительные частоты (%) для номинальных признаков. Для сравнения количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, использовался критерий Стьюдента. Для сравнения исследуемых групп по частоте встречаемости качественных признаков применялся анализ таблиц сопряженности и критерий χ^2 , статистическую значимость оценивали с помощью точного метода Фишера. Критическое значение уровня значимости (p) принималось равным 0,05. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток группы 1 и группы 2 составил соответственно $31,05 \pm 4,36$ и $31,17 \pm 3,96$ года. Различия между группами не существенны

($p > 0,05$). Средний возраст пациенток подгрупп 1а и 1б составил $30,75 \pm 3,71$ и $31,57 \pm 5,25$ года ($p > 0,05$).

Статистически значимых различий между исследуемыми группами и подгруппами по антропометрическим параметрам пациенток исследуемых групп не выявлено (табл. 1).

Таблица 1

Антропометрические параметры пациенток

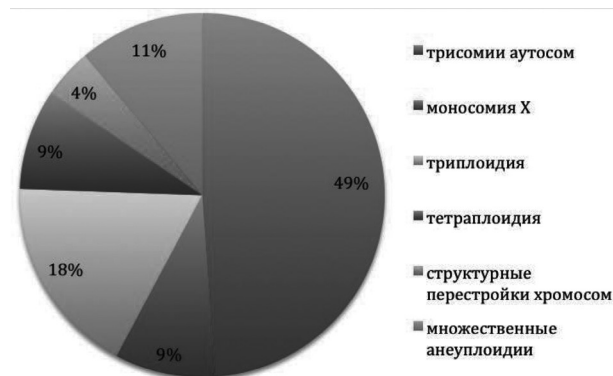
Показатель M(SD)	Группа 1 (N=71)	Группа 1а (N=45)	Группа 1б (N=26)	Группа 2 (N=126)	p
рост	165,98 (7,557)	166,64 (7,61)	164,85 (7,315)	165,63 (6,97)	p1-2=0,717 p1a-2=0,445 p1b-2=0,647 p1a-1b=0,315
вес	66 (11,07)	65,95 (8,33)	66,07 (14,65)	64,29 (11,61)	p1-2=0,069 p1a-2=0,124 p1b-2=0,744 p1a-1b=0,731
ИМТ	24 (4,356)	23,81 (3,24)	24,35 (5,786)	23,43 (4,05)	p1-2=0,16 p1a-2=0,446 p1b-2=0,612 p1a-1b=0,976

Примечание: p1-2 — достоверность различий между группами 1 и 2; p1a-2 — достоверность различий между подгруппой 1а и группой 2; p1b-2 — достоверность различий между подгруппой 1б и группой 2; p1a-1b — достоверность различий между подгруппами 1а и 1б.

Таким образом, исследуемые группы по основным клиническим параметрам сопоставимы.

Среди пациенток группы 1 различные хромосомные аномалии (ХА) в abortивном материале были выявлены в 45 (63,4%) случаях. Структура хромосомных аномалий представлена на рисунке. Чаще всего обнаруживались трисомии аутосом — в 22 образцах (48,9% среди образцов с ХА, 31% среди всех образцов). Анеуплоидии половых хромосом были выявлены в четырех случаях (8,9% среди образцов с ХА, 5,6% среди всех образцов). Во всех четырех случаях в этой группе была выявлена моносомия X хромосомы. Полиплоидии были диагностированы в 12 образцах (26,7% среди образцов с ХА, 16,9% среди всех образцов). В восьми случаях была выявлена триплоидия, в четырех — тетраплоидия. Структурные перестройки хромосом были выявлены в двух случаях (4,4% среди образцов с ХА, 2,8% среди всех образцов), в одном случае была обнаружена сбалансированная робертсоновская транслокация, в другом — несбалансированная транслокация. В пяти случаях (11,1% среди образцов с ХА, 7% среди всех образцов) были обнаружены множественные анеуплоидии.

Кариотип супругов во всех случаях был в норме.



Структура хромосомных аномалий в подгруппе 1а

Далее мы проанализировали анамнестические данные супругов пациенток. Оценивались следующие параметры: возраст супруга, злоупотребление алкоголем, никотинозависимость (выкуривание более 10 сигарет в день), наличие хронических заболеваний (табл. 2).

Таблица 2

Анамнестические данные участников исследования

Показатель	Группа 1 (N=71)		Группа 1а (N=45)		Группа 1б (N=26)		Группа 2 (N=126)		p (χ^2)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Количество злоупотребляющих алкоголем	29	40,8	21	46,7	8	30,8	24	19	p1-2<0,001(10,9) p1a-2<0,001(13,04) p1b-2=0,181(1,78) p1a-1b=0,191(1,72)
Количество никотинозависимых	33	46,5	21	46,7	12	46,2	52	41,3	p1-2=0,482(0,5) p1a-2=0,363(0,55) p1b-2=0,654(0,21) p1a-1b=0,969(0,00)
Количество имеющих хронические заболевания	31	43,7	15	33,3	16	61,5	36	28,6	p1-2=0,032(4,61) p1a-2=0,552(0,36) p1b-2<0,001(10,4) p1a-1b=0,021(5,33)
Возраст, лет	34,98 (5,67)		34,91 (5,4)		35,11 (6,12)		33,13 (4,52)		p1-2=0,163 p1a-2=0,224 p1b-2=0,926 p1a-1b=0,84

Примечание: p1-2 — достоверность различий между группами 1 и 2; p1a-2 — достоверность различий между подгруппой 1а и группой 2; p1b-2 — достоверность различий между подгруппой 1б и группой 2; p1a-1b — достоверность различий между подгруппами 1а и 1б.

В группе 1 доля мужчин, злоупотребляющих алкоголем, была существенно выше, чем в группе 2 — 29 (40,8%) против 24 (19%) ($p<0,001$). Особенно велико количество мужчин, злоупотребляющих алкоголем было в подгруппе 1а — 21 (46,7%), то есть среди партнеров пациенток, у которых были диагностированы хромосомные аномалии эмбриона. Статистически значимые различия были выявлены также по частоте встречаемости хронических заболеваний ($p=0,032$). При делении основной группы на подгруппы не было выявлено статистически достоверных различий между подгруппой 1а и контрольной группой, но были выявлены значимые различия между подгруппой 1б и группой 2, а также между двумя подгруппами основной группы. В подгруппе 1а хронические заболевания были отмечены у 15 (33,3%) мужчин, в подгруппе 1б — у 16 (61,5%) мужчин ($p=0,021$).

Далее мы проанализировали частоту астенозооспермии, тератозооспермии и олигоспермии в исследуемых группах, а также количество нормальных спермограмм (табл. 3). Согласно рекомендациям ВОЗ (2010),

за астенозооспермию принималось количество сперматозоидов с прогрессивным движением менее 32%, за тератозооспермией — количество сперматозоидов с нормальной морфологией менее 4%, за олигоспермией — концентрацию сперматозоидов менее 15 млн/мл.

В группе 1 количество мужчин с нормальной спермограммой было меньше, чем в группе 2, хотя различия статистически не достоверны. Статистически значимые различия выявлены между контрольной группой (группой 2) и подгруппой 1б, в которой количество мужчин с нормальной спермограммой было наименьшим — всего 6 (35,3%) пациентов.

По показателям «астенозооспермия» и «олигоспермия» значимых различий между исследуемыми группами не выявлено. А вот по показателю «тератозооспермия» получены значимые расхождения. В группе 1 тератозооспермия была у 18 (45%) мужчин, а во 2 — лишь у 7 (16,3%) ($p=0,004$). В подгруппе 1а тератозооспермия определена у 10 (43,5%) пациентов, в подгруппе 1б — у 8 (47,1%). В обеих подгруппах получены статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой, при этом между собой исследуемые подгруппы по данному показателю существенно не различались.

Таблица 3

Показатели спермограммы

Показатель	Группа 1 (N=40)		Группа 1а (N=23)		Группа 1б (N=17)		Группа 2 (N=43)		p (χ^2)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
нормальная спермограмма	18	45	12	52,2	6	35,3	28	65,1	p1-2=0,072(3,39) p1a-2=0,313(1,05) p1b-2=0,036(4,41) p1a-1b=0,289(1,12)
астенозооспермия	6	15	3	13	3	17,6	5	11,6	p1-2=0,654(0,2) p1a-2=0,872(0,03) p1b-2=0,543(0,38) p1a-1b=0,69(0,16)
тератозооспермия	18	45	10	43,5	8	47,1	7	16,3	p1-2=0,004(8,12) p1a-2=0,016(5,8) p1b-2=0,013(6,16) p1a-1b=0,69(0,16)
олигоспермия	4	10	1	4,3	3	17,6	2	4,7	p1-2=0,35(0,88) p1a-2=0,96(0,00) p1b-2=0,1(2,69) p1a-1b=0,17(1,92)

Примечание: p1-2 — достоверность различий между группами 1 и 2; p1a-2 — достоверность различий между подгруппой 1а и группой 2; p1b-2 — достоверность различий между подгруппой 1б и группой 2; p1a-1b — достоверность различий между подгруппами 1а и 1б.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе мы подтвердили известный тезис, что в большинстве случаев при невынашивании беременности имеется хромосомная патология у эмбриона (плода), которая и является ее ведущим этиологическим фактором. Об этом уже неоднократно упоминалось в научной литературе, в том числе и в наших более ранних публикациях [6-9].

Роль партнера при невынашивании беременности также уже была подтверждена рядом исследователей [10-13]. В генезе неразвивающейся беременности отмечено возрастание роли «мужского» фактора [14].

Особенностью нашей работы является дифференцированный подход: супружеские пары, у которых произошло невынашивание беременности, были разделены на две различные подгруппы по признаку наличия, либо отсутствия хромосомных перестроек в абортном материале.

Обследование супруга должно стать неотъемлемым компонентом при прекоцепционной подготовке, так как выявление у супруга факторов риска и оценка параметров спермограммы позволяют оценить риск потери беременности.

Достаточно много работ и систематических обзоров имеется в настоящее время об отрицательном влиянии профессиональных вредностей, табакокурения, злоупотребления алкоголя, ожирения на качество эякулята и фертильность мужчин [15-17]. Однако их значимость в реализации невынашивания беременности мало изучена. В нашем исследовании мы продемонстрировали, что злоупотребление алкоголем мужчиной повышает риск невынашивания беременности у супруги. Указания на повышение риска потери беременности в паре при злоупотреблении алкоголем партнером имеются и в ряде других отечественных и зарубежных публикаций [18-20]. В нашей работе показано, что данный фактор риска наиболее существенно повышает риск невынашивания беременности вследствие наличия геномных мутаций (хромосомных аномалий) у эмбриона (плода). Также риск невынашивания беременности повышен у пациенток, чьи супруги имеют различные хронические заболевания, причем в этом случае больше повышен риск невынашивания беременности даже при отсутствии хромосомных анеуплоидий в продуктах зачатия.

Исследование спермограммы супруга является полезным при прегравидарной подготовке не только у супружеских пар, страдающих бесплодием, оно также может помочь в оценке риска невынашивания беременности [21-26]. Например, в

работе Овчинникова Р.И. (2015) установлено, что у 70,9% мужчин в супружеских парах с привычным невынашиванием беременности выявляется патоспермия, сопровождающаяся снижением количества функционально полноценных сперматозоидов [27]. Согласно нашим результатам, наиболее важным параметром является тератозооспермия. Наличие тератозооспермии у мужчины существенно повышает риск невынашивания беременности у партнерши. Нормальная спермограмма у партнера, напротив, позволяет надеяться на благоприятный исход беременности.

Ряд авторов помимо исследования спермограммы предлагают исследовать уровень фрагментации сперматозоидов [28, 29]. Тем не менее, имеются исследовательские работы, в которых не обнаружены различия в индексе фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин из пар с невынашиванием беременности при сравнении с данными мужчин из контрольной группы [30, 31]. В нашей работе мы не исследовали этот параметр, поскольку получили значимые данные о влиянии состояния здоровья партнера на риск невынашивания беременности, основываясь на анамнестических данных и показателях спермограммы. Мы полагаем, что обследование супружеской пары при прекоцепционной должно быть эффективным, но при этом экономически оправданным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее частой причиной невынашивания беременности являются хромосомные перестройки у эмбриона (плода). Злоупотребление алкоголем супруга является фактором риска наличия хромосомных анеуплоидий у эмбриона и, как следствие, невынашивания беременности. Наличие хронических заболеваний у супруга — также фактор риска невынашивания беременности. Среди параметров спермограммы наиболее значимым при оценке риска невынашивания беременности в супружеской паре является количество сперматозоидов с нормальной морфологией, тератозооспермия существенно повышает риск неразвивающейся беременности.

Источник финансирования

Исследование и публикации статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Выражение признательности

Авторы выражают признательность медицинскому центру «Гармония».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (протокол лечения). – Москва, 2016. – <https://spnavigator.ru/document/29064492-5ed8-4496-a582-1968e9bce450>. – Текст : электронный.
2. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Reproduction and Embryology [Electronic resource]. – 2017. – <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>
3. Ковалев, В. В. Молекулярно-генетические факторы неразвивающейся беременности с неустановленной этиологией / В. В. Ковалев, Н. Н. Потапов // Уральский медицинский журнал. – 2016. – Т. 2, № 135. – С. 35-39.
4. Early Pregnancy Losses: Review of Nomenclature, Histopathology, and Possible Etiologies / M. H. Pinar, K. Gibbins, M. He [et al.] // Fetal Pediatr Pathol. – 2018. – Vol. 37 (3). – P. 191-209. – Doi: 10.1080/15513815.2018.1455775.
5. Завгородняя, И. В. Невынашивание беременности как переживание перинатальной утраты // Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журн. – 2017. – Т. 2, № 16. – Url: <http://medpsy.ru/climp>. – Текст : электронный.
6. Сравнительный анализ цитогенетического исследования и хромосомного микроматричного анализа биологического материала при невынашивании беременности / Е. В. Кудрявцева, В. В. Ковалев, Н. Н. Потапов [и др.] // Медицинская генетика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 23-27. – Doi: 10.25557/2073-7998.2018.05.23-27.

7. Современные возможности выявления хромосомных аномалий в абортном материале / Е. В. Кудрявцева, В. В. Ковалев, И. В. Канивец, С. А. Коростелев // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 11. – С. 5-8.
8. Хромосомный микроматричный анализ абортного материала / Е. Т. Панченко, И. В. Канивец, И. И. Романова [и др.] // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 64-65. – Doi: 20.25557/2073-7998.2020.03.64-65.
9. Does the number of previous miscarriages influence the incidence of chromosomal aberrations in spontaneous pregnancy loss? / M. Goldstein, R. Svirsky, A. Reches, Y. Yaron // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. – № 24. – P. 2956-2960. – Doi: 10.1080/14767058.2016.1269317.
10. Men and miscarriage: a systematic review and thematic synthesis / H. M. Williams, A. Topping, A. Coomarasamy, L. L. Jones // Qual Health Res. – 2020. – Vol. 30 (1). – P. 133-145. – Doi: 10.1177/1039732319870270.
11. Nguyen V., Temple-Smith M., Bilardi J. Men's lived experiences of perinatal loss: a review of the literature / V. Nguyen, M. Temple-Smith, J. Bilardi // Aust N Z J Obstet Gynaecol. – 2019. – Vol. 59 (6). – P. 757-766. – Doi: 10.1111/ajo.13041.
12. The impact of cigarette smoking and alcohol consumption on sperm parameters and sperm DNA fragmentation (SDF) measured by Halosperm® / G. Anifandis, T. Bounartzi, C. I. Messina [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2014. – Vol. 290 (4). – P. 777-82. – Doi: 10.1007/s00404-014-3281-x.
13. Pacey, A. A. Environmental and lifestyle factors associated with sperm DNA damage // Hum Fertil (Camb). – 2010. – № 13. – P. 189-93. – Doi: 10.3109/14647273.2010.531883.
14. Сагалов, А. В. Амбулаторно-поликлиническая андрология / А. В. Сагалов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 528 с.
15. Al-Turki, H. A. Effect of smoking on reproductive hormones and semen parameters of infertile Saudi Arabians // Urol Ann. – 2015. – Vol. 7 (1). – P. 63-66. – Doi 10.4103/0974-7796.148621.
16. The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study / M. L. Eisenberg, S. Kim, Z. Chen [et al.] // Hum Reprod. – 2014. – Vol. 29. – P. 193-200. – Doi 10.1093/humrep/deu322.
17. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen / R. Sharma, A. Harlev, A. Agarwal, S. C. Esteves // Eur Urol. – 2016. – Vol. 70 (4). – P. 635-645. – Doi 10.1016/j.eururo.2016.04.010.
18. Мальгина, Г. Б. Повышение эффективности прегравидарной подготовки супружеских пар с риском невынашивания беременности / Г. Б. Мальгина, С. Р. Беломестнов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – № 12. – С. 18-23. – Doi: 10.30906/0869-2092-2016-79-12-18-23.
19. The impact of semen quality, occupational exposure to environmental factors and lifestyle on recurrent pregnancy / W. Ruixue, Z. Hongli, Z. Zhihong [et al.] // J Assist Reprod Genet. – 2013. – Vol. 30 (11). – P. 1513-1518. – Doi 10.1007/s10815-013-0091-1.
20. Посисеева, Л. В. Мужской фактор невынашивания беременности: взгляд на проблему / Л. В. Посисеева, М. С. Тулупова, М. Б. Хамошина // Доктор. Ру. – 2013. – Т. 7, № 85. – С. 56-60.
21. The correlation of sperm morphology with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis / X. Cao, Y. Cui, X. Zhang [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – P. 55646-55656. – Doi: 10.18632/oncotarget.17233.
22. Sperm DNA fragmentation in Italian couples with recurrent pregnancy loss / T. Carlini, D. Paoli, M. Pelloni [et al.] // Reprod Biomed Online. – 2017. – Vol. 34 (1). – P. 58-65. – Doi: 10.1016/j.rbmo.2016.09.014.
23. Kavitha, P. Positive association of sperm dysfunction in the pathogenesis of recurrent pregnancy loss / P. Kavitha, S. S. Malini // J Clin Diagn Res. – 2014. – Vol. 8 (11). – P. OC07-10. – Doi: 10.7860/JCDR/2014/9109.5172.
24. Sperm DNA fragmentation in couples with unexplained recurrent spontaneous abortions / N. Khadem, A. Poorhoseyni, M. Jalali [et al.] // Andrologia. – 2014. – Vol. 46 (2). – P. 126-130. – Doi: 10.1111/and.12056.
25. Ethical aspects of paternal preconception lifestyle modification / B. van der Zee, G. de Wert, E. A. Steegers, I. D. de Beaufort // Am J Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 209 (1). – P. 11-16. – Doi: 10.1016/j.ajog.2013.01.009.
26. Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss / I. Zidi-Jrah, A. Hajlaoui, S. Mougou-Zerelli [et al.] // Fertil Steril. – 2016. – Vol. 105 (1). – P. 58-64. – Doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.041.
27. Причины репродуктивных потерь у мужчин – фрагментация ДНК сперматозоидов / Р. И. Овчинников, С. И. Гамидов, А. Ю. Попова [и др.] // Рос. мед. журн. – 2015. – № 11. – С. 63.
28. Leach, M. Sperm DNA fragmentation abnormalities in men from couples with a history of recurrent miscarriage / M. Leach, R. J. Aitken, G. Sacks // Aust N Z J Obstet Gynaecol. – 2015. – Vol. 55 (4). – P. 379-383. – Doi: 10.1111/ajo.12373.
29. Sperm chromatin integrity may predict future fertility for unexplained recurrent spontaneous abortion patients / L. Zhang, L. Wang, X. Zhang [et al.] // Int J Androl. – 2012. – № 35. – P. 752-757. – Doi: 10.1111/j.1365-2605.2012.01276.x.
30. Sperm DNA fragmentation, recurrent implantation failure and recurrent miscarriage / C. Coughlan, H. Clarke, R. Cutting [et al.] // Asian J Androl. – 2015. – Vol. 17 (4). – P. 681-685. – Doi: 10.4103/1008-682X.144946.
31. Role of male factor in early recurrent embryo loss: do antioxidants have any effect / A. M. Gil-Villa, W. Cardona-Maya, A. Agarwal [et al.] // Fertil Steril. – 2009. – Vol. 92 (2). – P. 565-571. – Doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1715.

Сведения об авторах

Кудрявцева Елена Владимировна, к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladdpopova@yandex.ru

Потапов Николай Николаевич
МАУЗ ГКБ №40, г. Екатеринбург, Россия
Email: poniknik@gmail.com

Ковалев Владислав Викторович, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
ORCID: 0000-0001-8640-8418
e-mail: vvkovalev55@gmail.com

Information about the authors

Elena V. Kudryavtseva, PhD, Associate Professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
ORCID: 0000-0003-2797-1926
Email: elenavladdpopova@yandex.ru

Nikolay N. Potapov
City Clinical Hospital №40, Ekaterinburg, Russia
Email: poniknik@gmail.com

Vladislav V. Kovalev, MD, PhD, Professor
Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
ORCID: 0000-0001-8640-8418
Email: vvkovalev55@gmail.com

Оригинальная статья

@ Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Асташкина М.В., Смольникова Л.А., 2021

УДК: 618.36.002:618.146

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-33-37

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В.Ф. Долгушина, Е.С. Алиханова, М.В. Асташкина, Л.А. Смольникова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Российская Федерация

Введение. Высокая частота воспалительных изменений в плаценте при ИЦН может быть связана в первую очередь с восходящим инфицированием в результате нарушения барьерной функции шейки матки, однако преждевременное ремоделирование шейки матки может иметь и вторичный характер вследствие уже существующего воспалительного процесса. Изучение особенностей распространения инфекционного процесса и характера воспалительной реакции в различных структурах плаценты и плодных оболочках может способствовать пониманию патогенетических механизмов преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности. **Цель работы** — оценить частоту и структуру воспалительных изменений в плаценте у женщин при истмико-цервикальной недостаточности. **Материал и методы исследования.** Проведено проспективное когортное исследование, в которое методом сплошной выборки были включены 154 беременные женщины. Все пациентки были разделены на две группы: группу 1 составили 100 беременных с ИЦН, группу 2 — беременные без ИЦН. Всем женщинам после родов было проведено патоморфологическое исследование последов. **Результаты и обсуждение.** У женщин с ИЦН воспалительные изменения в плаценте были выявлены в 71 случае (71%), что достоверно чаще по сравнению со 2 группой — 21 случай (38,9%). Мембранит достоверно чаще наблюдался при ИЦН, составляя 16% (16) против 3,7% (2) в группе сравнения (ОР=4.32, 95% ДИ=1.03-18.09, p=0,023). Хориоамнионит встречался в шесть раз чаще в последах у женщин группы 1, составляя 12% (12) против 1,9% (1) в группе 2 (ОР=6.48, 95% ДИ=0.87-48.51, p=0,031). Вовлечение в воспалительный процесс пуповины имело место только у беременных с ИЦН: фуникулит сочетался с мембранитом в 4 случаях (4%) (p=0,137), сочетание фуникулита с хориоамнионитом выявлено у 7 женщин (7%) (p=0,047). **Выводы.** Частота выявления воспалительных изменений в плаценте при ИЦН составила 71% (71). В структуре воспалительных изменений последа у пациенток с ИЦН превалирует поражение плодных оболочек, что может свидетельствовать о преимущественно восходящем пути инфицирования при данной патологии. Поражение пуповины при ИЦН может происходить как при тотальном воспалении всех структур плаценты, так и непосредственно через плодные оболочки, без вовлечения в процесс хориона.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, воспаление, плацента, гистологический хориоамнионит, внутриматочная инфекция.

Цитирование: Воспалительные изменения в плаценте при истмико-цервикальной недостаточности / В. Ф. Долгушина, Е. С. Алиханова, М. В. Асташкина, Л. А. Смольникова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 33-37. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-33-37.

Cite as: Inflammatory changes in the placenta in ischemic-cervical insufficiency / V. F. Dolgushina, E. S. Alikhanova, M. V. Astashkina, L. A. Smolnikova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 33-37. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-33-37.

Рукопись поступила: 29.04.2021. Принята в печать: 28.06.2021

INFLAMMATORY CHANGES IN THE PLACENTA IN ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY

V.F. Dolgushina, E.S. Alikhanova, M.V. Astashkina, L.A. Smolnikova

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Introduction. The high frequency of inflammatory changes in the placenta in isthmic-cervical insufficiency may be primarily associated with an ascending infection as a result of a violation of the barrier function of the cervix, however, premature remodeling of the cervix may also be secondary due to an already existing inflammatory process. The study of the features of the spread of the infectious process and the nature of the inflammatory reaction in various structures of the placenta and fetal membranes can contribute to the understanding of the pathogenetic mechanisms of preterm birth in isthmic-cervical insufficiency. **Aim of the study** — to evaluate the frequency and structure of inflammatory changes in the placenta in women with isthmic-cervical insufficiency. **Materials and methods.** A prospective cohort study was conducted, which included 154 pregnant women taken by the continuous sampling method. All patients were divided into two groups: group 1 consisted of 100 pregnant women with isthmic-cervical insufficiency, group 2 — pregnant women without isthmic-cervical insufficiency. All women after childbirth underwent a pathomorphological examination of the afterbirth. **Results and discussion.** In women with isthmic-cervical insufficiency, inflammatory changes in the placenta were detected in 71% (71) of cases, which was significantly more frequent compared to group 2 — 38.9% (21). Membranitis was significantly more frequent in isthmic-cervical insufficiency, amounting to 16% (16) versus 3.7% (2) in the comparison group (OR=4.32, 95% CI=1.03-18.09, p=0.023). Chorioamnionitis was 6 times more common in the afterbirth in women of group 1, accounting for 12% (12), versus 1.9% (1) in group 2 (OR=6.48, 95% CI=0.87-48.51, p=0.031). Involvement of the umbilical cord in the inflammatory process occurred only in pregnant women with isthmic-cervical insufficiency: funiculitis was combined with membranitis in 4% (4) of cases (p=0.137), the combination of funiculitis with chorioamnionitis was detected in 7% (7) of women (p=0.047). **Conclusion.** The frequency of detection of inflammatory changes in the placenta in ICN was 71% (71). In the structure of inflammatory changes of the afterbirth in patients with ICN, the defeat of the fetal membranes prevails, which may indicate a predominantly ascending path of infection in this pathology. Damage to the umbilical cord in ICN can occur both with total inflammation of all structures of the placenta, and directly through the fetal membranes, without involving the chorion in the process.

Keywords: isthmic-cervical insufficiency, inflammation, placenta, histological chorioamnionitis, intrauterine infection.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире неонатальная смертность, ассоциированная с преждевременными родами, составляет приблизительно 4 миллиона случаев в год, а недоношенность является основной причиной детской заболеваемости [1, 2]. Одной из ведущих причин преждевременных родов является интраамниальное воспаление, которое наблюдается в 84% случаев при родах в сроках до 34 недель [2, 3]. Частота гистологического хориоамнионита при очень ранних преждевременных родах достигает 94% [4, 5, 6]. Большинство современных исследований указывают на то, что восходящий путь инфицирования при интраамниальной инфекции является приоритетным [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Известно, что наличие ИЦН значимо увеличивает риск восходящего инфицирования и досрочного прерывания беременности. Инфекционная заболеваемость новорожденных напрямую зависит от стадии поражения плаценты [4, 14, 17]. Согласно классификации Амстердамского консенсуса патологоанатомов выделяют стадии и степени воспалительных изменений в плаценте и плодных оболочках [15]. Понятие «стадия» отражает распространенность и локализацию воспаления, а «степень» — активность воспалительного процесса. Первая стадия включает в себя париетальный децидуит, базальный децидуит, субхорионит и интервиллузит. Вторая стадия характеризуется вовлеченностью хориона — хориодецидуит, виллузит и/или всех структур плодных оболочек —

мембранит. Третья стадия диагностируется в случае повреждения амнионитического эпителия, приводящего к инфицированию амниотической жидкости с развитием хориоамнионита [15, 16]. Перинатально значимыми воспалительными изменениями в плаценте принято считать поражение 2 и 3 стадии, в то время как 1 стадия — менее специфичный маркер риска ВУИ новорожденного [4, 17]. В литературе распространенность воспалительного процесса 2 и 3 стадии часто отождествляют с термином «гистологический хориоамнионит» [15].

При ИЦН воспалительные изменения в плаценте наблюдаются в 97% случаев [18]. С одной стороны, это связано с тем, что несостоятельность шейки матки приводит к увеличению риска восходящего инфицирования с последующим развитием спонтанной родовой деятельности, инициированной синтезом простагландинов на фоне повышенного уровня провоспалительных цитокинов. С другой стороны, преждевременное ремоделирование шейки матки может иметь вторичный характер вследствие уже существующего воспалительного процесса.

Изучение особенностей распространения инфекционного процесса и характера воспалительной реакции в различных структурах плаценты и плодных оболочках может способствовать пониманию патогенетических механизмов преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности.

Цель работы — оценить частоту и структуру воспалительных изменений в плаценте у женщин при истмико-цервикальной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование, в которое методом сплошной выборки были включены 154 беременные женщины.

Критерии включения в исследование: диспансерное наблюдение беременной в женской консультации; наличие результатов ультразвуковой цервикометрии; наличие информированного добровольного медицинского согласия пациентки на обследование, одобренное локальным этическим комитетом.

Критерии исключения: многоплодная беременность; индуцированная беременность; пороки развития у плода; инфекционные заболевания матери (ВИЧ-инфекция, сифилис, туберкулез); аутоиммунные заболевания; соматическая патология в стадии декомпенсации. Все пациентки были разделены на две группы: группу 1 (основную) составили 100 беременных с ИЦН, группу 2 (группу сравнения) — 54 женщины без ИЦН. Всем женщинам после родов было проведено патоморфологическое исследование последов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SPSS 25.0. При анализе распределения данных для значительного количества переменных были обнаружены отклонения от нормального распределения (использованы критерии Лиллиефорса и Колмогорова-Смирнова), в связи с чем при дальнейшей обработке материала были использованы непараметрические методы математической статистики. Полученные результаты в тексте и таблицах представлены в виде процентов и абсолютных значений, для оценки значимости различий между двумя группами для качественных признаков применялись критерии χ^2 и точный критерий Фишера для небольших выборок. Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$. Относительный риск (ОР) при наличии какого-либо клинико-лабораторного признака рассчитывали методом Katz по формуле:

$$OR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)},$$

где a — количество больных, имеющих данный признак;

b — количество больных, не имеющих данного признака;

c — количество здоровых индивидуумов с данным признаком;

d — количество здоровых индивидуумов, не имеющих данного признака.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У женщин с ИЦН (группа 1) воспалительные изменения в плаценте были выявлены в 71 случае (71%), что было почти в два раза чаще (ОР=1.83, 95% ДИ=1.28-2.61, $p < 0,001$) по сравнению с группой 2 — 38,9% (21) (табл. 1).

Изолированное поражение структур хориона в обеих группах встречалось практически одинаково часто: базальный децидуит в основной группе составил 4% (4) в группе сравнения — 3,7% (2), субхорионит — 5% (5) и 3,7% (2) в группах 1 и 2 соответственно.

Париетальный децидуит в группе 1 составил 12% (12), в группе 2 — 18,5% (10) и не имел достоверных отличий. Хориодецидуит встречался только в основной группе у четырех женщин (4%) без достоверной разницы. Мембранит достоверно чаще наблюдался при ИЦН, составляя 16% (16) против 3,7% (2) в группе сравнения (ОР=4.32, 95% ДИ=1.03-18.09, $p=0,023$).

Сочетанное поражение базальной и париетальной децидуиды выявлено в семи случаях (7%) у женщин с ИЦН и в четырех случаях (7,4%) — без ИЦН. Гистологический хориоамнионит встречался в шесть раз чаще в последах у женщин основной группы, составляя 12% (12) против 1,9% (1) в группе сравнения (ОР=6.48, 95% ДИ=0.87-48.51, $p=0,031$). Вовлечение в воспалительный процесс пуповины имело место только у беременных с ИЦН: фуникулит сочетался с мембранитом в четырех случаях (4%) ($p=0,137$), сочетание фуникулита с хориоамнионитом выявлено у семи женщин (7%) ($p=0,047$).

Таблица 1

Распределение обследованных женщин по воспалительным изменениям в плаценте

Гистологическое заключение	Количество пациенток				p
	группа 1 (n=100)		группа 2 (n=54)		
	абс.	%	абс.	%	
Воспалительные изменения	71	71	21	38,9	<0,001
Поражение плаценты (хориона)					
Базальный децидуит	4	4	2	3,7	0,928
Субхорионит (субхорионический интервиллузит), виллузит	5	5	2	3,7	0,713
Поражение плодных оболочек					
Париетальный децидуит	12	12	10	18,5	0,270
Хориодецидуит	4	4	0	0	0,137
Мембранит	16	16	2	3,7	0,023
Сочетанное поражение плаценты и плодных оболочек					
Базальный и париетальный децидуит	7	7	4	7,4	0,925
Хориоамнионит	12	12	1	1,9	0,031
Сочетанное поражение плаценты, плодных оболочек и пуповины					
Мембранит и фуникулит	4	4	0	0	0,137
Хориоамнионит и фуникулит (плацентит)	7	7	0	0	0,047

Примечание: n — число обследованных женщин, имеющих данный признак; % — процент встречаемости в данной группе; p — достоверность отличий между группами ($p < 0,05$).

Распространенность воспалительного процесса до второй стадии в основной группе встречалась чаще, достигая 20% (20) случаев, против 3,7% (3) в группе сравнения ($p=0,006$). Третья стадия также достоверно чаще имела место при ИЦН, составляя 23% (23) у женщин основной группы и 1,9% (1) — в группе без ИЦН (табл. 2).

Таблица 2
Распределение обследованных женщин по стадиям воспалительного процесса в плаценте

Стадии воспалительного процесса	Количество пациенток				p
	группа 1 (n=100)		группа 2 (n=54)		
	абс.	%	абс.	%	
Стадия 1	28	28	18	33,3	0,490
Стадия 2	20	20	2	3,7	0,006
Стадия 3	23	23	1	1,9	0,001
Стадия 2 + Стадия 3	43	43	3	5,6	<0,001

Гистологический хориоамнионит (стадия 2 + стадия 3) в группе 1 диагностирован у 43 женщин (43%), в семь раз превышая частоту в группе пациенток без ИЦН, где данный встретился в трех случаях (5,6%) ($OR=7.74$, 95% ДИ=2.52-23.79, $p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота воспалительных изменений в плаценте у женщин с ИЦН составила 71%, что не противоречит данным других авторов [18]. Современные исследования показали связь неблагоприятных перинатальных исходов с наличием микроорганизмов в околоплодных водах, интраамниальной инфекцией, которая диагностируется при ИЦН в 8-52% случаев, а распространенность внутриамниотической инфекции прямо коррелирует с частотой гистологического хориоамнионита 2 и 3 стадии [4, 17, 20, 21]. Частота воспалительного процесса 2 и 3 стадии по результатам проведенного исследования составила 43%, что сопоставимо

с предыдущими данными и может отражать истинную частоту интраамниальной инфекции.

Преобладание воспалительных изменений в плодных оболочках у женщин с ИЦН свидетельствуют о преимущественно восходящем пути инфицирования при данной патологии. Нарушение барьерной функции цервикального канала приводит к колонизации области внутреннего зева шейки матки на границе с decidua parietalis микроорганизмами из нижних отделов генитального тракта и последующему их размножению и инвазии через хориоамниотические мембраны.

Наличие мембранита в сочетании с фуникулитом у пациенток с ИЦН подтверждает исследование зарубежных авторов, где применение FISH метода определения рибосомальной ДНК 16s показало, что интраамниальная инфекция может обнаруживаться без непосредственного участия хориона [19]. Следовательно, предполагается инфицирование околоплодных вод напрямую через decidua parietalis и decidua capsularis. В таких случаях регистрируется плодовой воспалительный ответ, проявляющийся в виде инфильтрации нейтрофилами плода в первую очередь в хорионических сосудах и пупочной вене (флебит), прогрессируя с вовлечением пупочных артерий (артериит) и распространяясь на строуму пуповины (фуникулит).

ВЫВОДЫ

Частота гистологического хориоамнионита (поражение плаценты 2 и 3 стадии) при ИЦН составляет 43%. В структуре воспалительных изменений последа у пациенток с ИЦН превалирует поражение плодных оболочек, что может свидетельствовать о преимущественно восходящем пути инфицирования при данной патологии. Поражение пуповины при ИЦН может происходить как при тотальном воспалении всех структур плаценты, так и непосредственно через плодные оболочки, без вовлечения в процесс хориона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births / H. Blencowe, S. Cousens, D. Chou [et al.] // Reprod Health. – 2013. – Vol. 10 (1). – P. S2.
2. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. Science 2014; 345:760-5.
3. Group B streptococcus circumvents neutrophils and neutrophil extracellular traps during amniotic cavity invasion and preterm labor / E. Boldenow, C. Gendrin, L. Ngo [et al.] // Sci Immunol. – 2016. – Vol. 1. – P. eaah4576. – Doi:10.1126/sciimmunol.aah4576.
4. Курносенко, И. В. Воспалительные изменения в последе у женщин с преждевременными и своевременными родами / И. В. Курносенко, В. Ф. Долгушина, А. Е. Пастернак // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 172.
5. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance / C. J. Kim, R. Romero, P. Chaemsathong [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2015. – Vol. 213 (4). – P. S29-52. – Doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.040.
6. Acute histologic chorioamnionitis is a risk factor for adverse neonatal outcome in late preterm birth after preterm premature rupture of membranes / S. M. Lee., J. W. Park, B. J. Kim [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – P. e79941.
7. Долгушина, В. Ф. Внутриматочная инфекция у беременных с различными формами инфекционной патологии влагалища и шейки матки / В. Ф. Долгушина, И. В. Курносенко // Практическая медицина. – 2016. – Т. 1, № 93. – С. 68-71.
8. Сравнительная характеристика преждевременных родов / М. П. Курочка, Е. И. Волокитина, М. Л. Бабаева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 12. – С. 76-82. – Doi: 10.18565/aig.2019.12.76-82.
9. Пустотина, О. А. Инфекционный фактор в генезе невынашивания беременности / О. А. Пустотина, В. В. Остроменский // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 13. – С. 26-33. – Doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-13-26-33.
10. Солт, И. Микробиом человека и синдромы, представляющие собой тяжелые осложнения в акушерстве: новый рубеж перинатологии // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2016. – Т. 1, № 11. – С. 10-19.
11. Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек / З. С. Ходжаева, Г. Э. Гусейнова, В. В. Муравьева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 12. – С. 66-74.
12. Funisitis is more common in cervical insufficiency than in preterm labor and preterm premature rupture of membranes / J. Choi, J. W. Park, B. J. Kim, [et al.] // J Perinat Med. – 2016. – Vol. 44 (5). – P. 523-529. – Doi:10.1515/jpm-2015-0123.
13. Efficacy of midtrimester short cervix interventions is conditional on intraamniotic inflammation / D. G. Kiefer, M. R. Peltier, S. M. Keeler [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 214. – P. 276 e1-276 e6.

14. Which is more important for the intensity of intra-amniotic inflammation between total grade or involved anatomical region in preterm gestations with acute histologic chorioamnionitis? / C. W. Park, B. H. Yoon, S. M. Kim [et al.] // *Obstet Gynecol Sci.* – 2013. – Vol. 56. – P. 227-233.
15. Redline, R. W. Classification of placental lesions // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2015. – Vol. 213 (4). – P. S21-8. – Doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056.
16. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement / T. Y. Khong, E. E. Mooney, I. Ariel [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* – 2016. – Vol. 140 (7). – P. 698–713. – Doi:10.5858/arpa.2015-0225-CC.
17. Histologic chorioamnionitis: different histologic features at different gestational ages / M. Torricelli, C. Voltolini, P. Toti [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 27. – P. 910-913.
18. Захаренкова, Т. Н. Истмико-цервикальная недостаточность как фактор риска внутриутробной инфекции / Т. Н. Захаренкова, Ю. Д. Каплан // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2019. – № 4 (62). – С. 27–32.
19. Widespread microbial invasion of the chorioamniotic membranes is a consequence and not a cause of intra-amniotic infection / M. J. Kim, R. Romero, M. T. Gervasi [et al.] // *Lab Invest.* – 2009. – Vol. 89. – P. 924-936.
20. Good prognosis of cerclage in cases of cervical insufficiency when intra-amniotic inflammation/infection is ruled out / V. J. Diago Almela, A. Martinez-Varea, A. Perales-Puchalt [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28. – P. 1563-1568.
21. Non-invasive prediction of intra-amniotic infection and/or inflammation in patients with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (≤ 15 mm) / E. Y. Jung, K. H. Park, S. Y. Lee [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* – 2015. – Vol. 292 (3). – P. 579-587. – Doi: 10.1007/s00404-015-3684-3.

Сведения об авторах

Долгушина Валентина Федоровна, д.м.н., профессор
 ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
 г. Челябинск, Россия
 ORCID: 0000-0002-3929-7708
 Email: dolgushinafv@yandex.ru

Алиханова Евгения Сергеевна
 ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
 г. Челябинск, Россия
 ORCID: 0000-0002-8814-1478
 Email: alikhanova_evgeniia@mail.ru

Асташкина Марина Владимировна
 ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
 г. Челябинск, Россия
 ORCID: 0000-0003-4756-4500
 Email: astashkina-marina83@mail.ru

Смольникова Лидия Александровна, к.м.н., доцент
 ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,
 г. Челябинск, Россия
 Email: lidiyasmolnikova@mail.ru

Information about the authors

Valentina F. Dolgushina, PhD, Professor
 South Ural State Medical University,
 Chelyabinsk, Russia
 ORCID: 0000-0002-3929-7708

Evgeniia S. Alikhanova
 South Ural State Medical University,
 Chelyabinsk, Russia
 ORCID: 0000-0002-8814-1478
 Email: alikhanova_evgeniia@mail.ru

Marina V. Astashkina
 South Ural State Medical University,
 Chelyabinsk, Russia
 ORCID: 0000-0003-4756-4500
 Email: astashkina-marina83@mail.ru

Lidiia A. Smolnikova, MD, Associated Professor
 South Ural State Medical University,
 Chelyabinsk, Russia
 Email: lidiyasmolnikova@mail.ru

Оригинальная статья

@ Кириллова В.В., Соколова Л.А., Мещанинов В.Н., Мякотных В.С., 2021

УДК: 616.11-053.9

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-38-43

ВОЗМОЖНОСТИ БИОИМПЕДАНСНОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В.В. Кириллова^{1, 2}, Л.А. Соколова¹, В.Н. Мещанинов^{1, 2}, В.С. Мякотных¹¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация² ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. Диагностика застойных явлений при хронической сердечной недостаточности (ХСН) у представителей пожилого возраста все более актуальна в связи с общим старением населения, что определяет поиск новых методов исследования. **Цель исследования** — оценить диагностические возможности биоимпедансного метода в определении выраженности застойных явлений у пациентов пожилого возраста с ХСН. **Материалы и методы.** Обследованы 86 пациентов пожилого возраста с ХСН разных клинических стадий, из них 36,0% были отягощены варикозной болезнью вен нижних конечностей (ВБВНК). Общее содержание воды в организме оценивалось по активному сопротивлению на частоте 50 кГц, содержание внеклеточной жидкости — на частоте 5 кГц. **Результаты.** Активное сопротивление на частоте 50 кГц у пациентов с ХСН II Б оказалось равным $473,92 \pm 29,39$, с ХСН II А — $569,24 \pm 58,97$, ХСН I — $601,33 \pm 24,64$ Ом соответственно, на частоте 5 кГц — $555,52 \pm 27,44$, $633,50 \pm 51,32$ и $722,50 \pm 15,85$ Ом соответственно. При ХСН II А без варикозной болезни нижних конечностей задержки общей и/или внеклеточной жидкости не выявлено, в случаях присутствия таковой — у 10 (58,8%) пациентов. У 74,4% с ХСН II Б стадии выявлена задержка общей и/или внеклеточной жидкости, при этом у 48,3% из них имелась ВБВНК. **Дискуссия.** У пациентов с ХСН II Б стадии выявлено наибольшее количество общей и внеклеточной жидкости в организме по сравнению с пациентами с ХСН II А и ХСН I стадиями, но при этом метод нечувствителен для диагностики задержки жидкости в малом круге кровообращения и дифференциальной диагностики генеза отеков при ВБВНК. **Заключение.** Биоимпедансометрия может использоваться для дополнительной диагностики ХСН у пациентов пожилого возраста с целью оценки количества общей/внеклеточной жидкости в организме для построения персонализированных программ лечения и профилактики.

Ключевые слова: биоимпедансный метод исследования, хроническая сердечная недостаточность, застой в малом и большом круге кровообращения.

Цитирование: Возможности биоимпедансного метода исследования пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью / В. В. Кириллова, Л. А. Соколова, В. Н. Мещанинов, В. С. Мякотных // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 38-43. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-38-43.

Cite as: Possibilities of bioimpedance method of investigation of elderly patients with chronic heart failure / V. V. Kirillova, L. A. Sokolova, V. N. Meshchaninov, V. S. Myakothyh // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 38-43. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-38-43.

Рукопись поступила: 04.05.2021. Принята в печать: 04.06.2021

POSSIBILITIES OF BIOIMPEDANCE METHOD OF INVESTIGATION OF ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILUREV.V. Kirillova^{1, 2}, L.A. Sokolova¹, V.N. Meshchaninov^{1, 2}, V.S. Myakothiyh¹¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation² Institute of medical cell technologies, Ekaterinburg, Russian Federation

Introduction. Diagnostics of congestive events in chronic heart failure (CHF) in elderly people is increasingly relevant due to the general aging of the population, which determines the search for new research methods. **The aim** is to evaluate the diagnostic capabilities of bioimpedance method in determining the severity of congestion in elderly patients with CHF. **Materials and methods.** 86 elderly patients with CHF of different clinical stages were examined, 36.0% of them were burdened with varicose vein disease of the lower limbs. Total body water content was assessed by active impedance at 50 kHz, extracellular fluid content — at 5 kHz. **Results.** Active resistance at 50 kHz in patients with CHF II B was 473.92 ± 29.39 , with CHF II A - 569.24 ± 58.97 , with CHF I — 601.33 ± 24.64 ohms, respectively, at 5 kHz — 555.52 ± 27.44 , 633.50 ± 51.32 and 722.50 ± 15.85 ohms respectively. No total and/or extracellular fluid retention was detected in CHF II A without lower limb varicosity, and in 10 (58.8%) patients — in cases of its presence. Retention of total and/or extracellular fluid was detected in 74.4% of CHF stage II B patients, and 48.3% of them had varicose vein disease of the lower limbs. **Discussion.** Patients with CHF stage II B have the highest amount of total and extracellular fluid in the body compared to patients with CHF stage II A and CHF stage I, but the method is insensitive for diagnosis of fluid retention in the small circle of the circulation and differential diagnosis of the genesis of edema in varicose vein disease of the lower limbs. **Conclusion.** Bioimpedance imaging can be used for additional diagnostics of CHF in elderly patients in order to estimate the amount of total/extracellular fluid in the body to build personalized treatment and prevention programs.

Keywords: bioimpedance analysis, chronic heart failure, congestion in the pulmonary and systemic circulations.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы значительная часть пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) — это лица старше 65 лет с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [1, 2]. Тем не менее, несмотря на успехи в лечении ХСН, декомпенсация данной патологии остается частым явлением и поводом для госпитализации [3, 4]. При этом наибольшая часть пациентов (76%), поступающих в стационар, имеет «влажный» и «теплый» клинические варианты рассматриваемой патологии с превалированием застоя жидкости в организме при нормальной периферической перфузии [5, 6].

Определение застоя в большом круге кровообращения у клиницистов чаще не вызывает трудностей в отличие от определения застоя в малом круге кровообращения [7]. Основными симптомами ХСН с застоем по малому кругу кровообращения являются одышка, ортопноэ, общая слабость, быстрая утомляемость [1, 2]. Однако пациенты пожилого возраста при частом наличии у них заболеваний опорно-двигательного аппарата и невозможности быстрой ходьбы часто отмечают симптомы ХСН только на поздней стадии заболевания. Этим может быть обусловлено отсутствие явных признаков декомпенсации и поздняя обращаемость за медицинской помощью [7]. Классические инструментальные методы диагностики застоя в малом круге кровообращения, такие как рентгенография легких, В-линии при ультразвуковом исследовании легких, эхокардиографическое определение значения отношения максимальной скорости наполнения левого желудочка в раннюю диастолу к максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю

диастолу $E/e' \geq 15$, также имеют ряд ограничений, не позволяя диагностировать задержку жидкости в малом круге кровообращения на ранних стадиях [2, 8]. В связи с этим появляется необходимость разработки и использования простых, объективных инструментальных методов исследования, которые помогут определить наличие задержки жидкости в организме, особенно при застое изолированно в малом круге кровообращения без отеков нижних конечностей. Это позволило бы в наиболее ранние сроки назначить адекватную терапию, в том числе диуретическую, предотвращая декомпенсацию сердечной недостаточности.

Золотым стандартом в диагностике застойных явлений при ХСН является катетеризация сердца с непосредственным измерением давления в предсердиях и в легочной артерии с оценкой капиллярного давления заклинивания. Однако инвазивность и возможность осложнений метода значительно ограничивает широкое его применение в клинической практике. Поэтому наше внимание привлекла проблема биоимпедансной диагностики изменения содержания жидкости в организме у больных ХСН [9, 10, 11]. Однако большинство исследований, результаты которых опубликованы в литературе, проведены в условиях стационара пациентам разного возраста с декомпенсацией ХСН [12, 13], а целесообразно бы в рамках ранней диагностики определить возможности биоимпедансного метода исследования у представителей пожилого возраста на догоспитальном этапе с оценкой выраженности застойных явлений и решением вопроса о необходимости госпитализации.

Цель исследования — оценить диагностические возможности биоимпедансного метода исследования всего тела в определении выражен-

ности застойных явлений у амбулаторных пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включено 86 пациентов с ХСН, обратившихся в амбулаторный диагностический центр «Здоровое сердце» клиники «Уральская», г. Екатеринбург. Диагноз ХСН выставлен в соответствии с последними рекомендациями по диагностике указанной патологии [1, 2]. Часть пациентов ($n=31$; 36,0%) имела варикозную болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК), диагноз которой был установлен в соответствии с рекомендациями по диагностике хронических заболеваний вен [14]. Все наблюдавшиеся пациенты были разделены по стадиям ХСН на основании классификации Василенко-Стражеско: 35 (40,7%) — с ХСН II А стадии (7 мужчин, 28 женщин), 39 (45,3%) — с ХСН II Б стадии (22 мужчины, 17 женщин), 12 (14,0%) — с ХСН I стадии (5 мужчин, 7 женщин). Застой по малому кругу кровообращения (ХСН II А стадии) определялся при наличии диастолической дисфункции левого желудочка, дилатации левого предсердия и дилатации максимального и/или минимального диаметров визуализируемой легочной вены [15] при референсных значениях максимального диаметра нижней полой вены (НПВ). Застой по большому кругу кровообращения устанавливался при наличии диастолической дисфункции правого желудочка, дилатации максимального диаметра НПВ более 17 мм, наличии гепатомегалии и/или симметричных отеков нижних конечностей. Критериями исключения из исследования являлось наличие заболеваний щитовидной железы, острых и хронических заболеваний почек, онкологических заболеваний.

Всем пациентам проведены трансторакальная эхокардиография на аппарате Philips HD-15 (США) по стандартному протоколу с дополнительным определением максимального и минимального диаметров визуализируемой легочной вены с целью диагностики венозного застоя в малом круге кровообращения [16], дуплексное сканирование вен нижних конечностей для подтверждения или исключения ВБВНК. Содержание общей и внеклеточной жидкости исследовали биоимпедансным интегральным методом на анализаторе ABC-01 «Медасс» (Россия) с расположением одноразовых электродов-стикеров на обезжиренной 70%-ым этиловым спиртом коже лодыжки голени и запястной области руки исследуемого с соблюдением всех правил проведения процедуры [17]. Общее содержание воды в организме оценивалось по активному сопротивлению на частоте 50 кГц, содержание внеклеточной жидкости — по активному сопротивлению на частоте 5 кГц. У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено этическим комитетом Института медицинских клеточных технологий (г. Екатеринбург, Россия).

Статистическая значимость результатов исследования проверялась при помощи t -критерия Стьюдента для малой и стандартной выборок. Для уравнивания дисперсий сравниваемых выборок применен критерий Уэлча. Соответствие нормальному распределению проверялось критерием согласия Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные статистического анализа представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение изме-

ряемой величины, m — погрешность измерения. С помощью ROC-анализа была проверена достоверность модели диагностики задержки общей и/или внеклеточной жидкости в организме пациентов с ХСН II А и II Б стадий биоимпедансным методом всего тела при наличии или же отсутствии ВБВНК. Для оценки качества данной модели использовали площадь под ROC-кривой (AUC, area under curve).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая клиническая и инструментальная характеристика пациентов с разными стадиями ХСН представлена в таблице 1. Среднее арифметическое значение паспортного возраста пациентов с ХСН I стадии оказалось отчетливо меньшим, чем у пациентов с ХСН II Б стадией, что было вполне ожидаемым. Все пациенты страдали гипертонической болезнью. Исследуемые группы пациентов с ХСН II А и II Б стадиями не имели различий по количеству пациентов с ИБС, ФП, СД 2 типа и ВБВНК. Пациенты с ХСН I стадии не имели в анамнезе ИБС, ФП и ВБВНК. Пациенты с ХСН II А и II Б стадиями включали пациентов с I, II и III ФК без межгрупповых различий. Пациенты с ХСН I стадии включали только пациентов с I и II ФК, при этом количество пациентов с I ФК в этой группе превалировало по сравнению с другими группами (табл. 1).

Все пациенты с ХСН имели сохраненную фракцию выброса левого желудочка (табл. 1). С уменьшением степени тяжести ХСН по стадиям наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) уменьшение объемов предсердий, как левого, так и правого, диаметров легочных вен, систолического давления в легочной артерии.

При использовании биоимпедансного метода исследования состава всего тела активное сопротивление на частоте 50 кГц у пациентов с ХСН II А было меньше, чем в группе с ХСН I стадии (табл. 2), достигая наименьших значений при ХСН II Б стадии ($569,24 \pm 58,97$ Ом; $601,33 \pm 24,64$ Ом; $669,71 \pm 41,01$ Ом; $473,92 \pm 29,39$ Ом, $p < 0,05$). Данный факт свидетельствует о том, что у пациентов с ХСН II Б стадии имелось наибольшее количество общей жидкости в организме по сравнению с пациентами с ХСН II А стадией.

Активное сопротивление на частоте 5 кГц у пациентов с ХСН II А стадии было меньше, чем в группе с ХСН I стадии, достигая наименьшего значения у пациентов с ХСН II Б стадией ($p < 0,05$), что свидетельствует о том, что пациенты с ХСН II Б стадией имели наибольшее количество внеклеточной жидкости в организме по сравнению с пациентами, страдающими ХСН II А стадией.

Пациенты с застоем по малому кругу кровообращения с ХСН II А стадии, не страдавшие ВБВНК ($n=18$), не имели признаков задержки общей и/или внеклеточной жидкости при проведении им биоимпедансометрии, тогда как при наличии ВБВНК ($n=17$) у 10 (58,8%) пациентов была обнаружена избыточная жидкость в организме.

У 29 (74,4%) из 39 пациентов с ХСН II Б стадии биоимпедансным методом исследования состава всего тела была выявлена задержка общей и/или внеклеточной жидкости, у 14 (48,3%) из них имелась ВБВНК. У оставшихся 10 (25,6%) из 39 пациентов с ХСН II Б стадии, несмотря на отеки, биоимпедансометрия не выявила задержки жидкости в организме.

Проверка качества модели диагностики задержки общей и/или внеклеточной жидкости в организме пациентов с ХСН II А и II Б стадий, име-

юющих и не имеющих ВБВНК, биоимпедансным методом всего тела с помощью ROC-анализа в нашей работе не была показательной. Это свидетельствует о нечувствительности использованного биоимпедансного метода исследования при выявлении задержки жидкости в малом круге кровообращения у пациентов пожилого возраста с ХСН без сопутствующего застоя в большом круге. Также проблематичной представляется возможность

дифференцировать задержку жидкости вследствие ХСН или же вследствие ВБВНК этим методом. Здесь требуются дальнейшие исследования. Тем не менее, выявлено, что у пациентов с ХСН II Б стадии имеет место наибольшее количество общей и внеклеточной жидкости в организме по сравнению с пациентами с ХСН II А, ХСН I стадии, что может иметь отчетливое дифференциально-диагностическое значение.

Таблица 1

Клиническая и инструментальная характеристика пациентов с разными стадиями ХСН

Показатели	Средние показатели при разных стадиях ХСН		
	ХСН I (n=12)	ХСН II А (n=35)	ХСН II Б (n=39)
Возраст, лет	58,17±5,04	64,55±4,02	68,03±2,78*
Индекс массы тела (ИМТ), г/м ²	24,83±2,17	28,55±1,71*	33,06±1,86*^
Гипертоническая болезнь	12 (100%)	35 (100%)	39 (100%)
ИБС	0	2 (5,7%)	7 (17,9%)*
ФП, пароксизмальная форма	0	7 (20%)*	2 (5,1%)
ФП, постоянная форма	0	5 (14,3%)*	10 (25,6%)*
Сахарный диабет 2 типа	0	2 (5,7%)	5 (12,8%)*
ВБВНК	0	17 (48,6%)*	14 (35,9%)*
ХСН I ФК	7 (58,3%)	5 (14,3%)*	4 (10,3%)*
ХСН II ФК	5 (41,7%)	26 (74,3%)	23 (58,9%)
ХСН III ФК	0	7 (20%)*	15 (38,5%)*
Индексированный объем левого предсердия, мл	26,75±1,03	47,93±3,70*	56,64±7,53*^
Фракция выброса по Симпсону, %	67,60±1,88	67,52±2,45	66,71±3,24
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	17,50±1,81	17,36±2,49	25,06±2,81*^
Объем правого предсердия, мл	36,14±5,26	57,45±4,54*	73,61±11,80*^
Диаметр нижней полой вены, мм	15,25±0,33	15,00±0,80	19,57±0,67*^
Максимальный диаметр легочной вены, мм	16,44±0,26	20,82±0,84*	22,77±1,07*^
Минимальный диаметр легочной вены, мм	6,76±0,25	11,22±0,92*	13,30±1,24*^

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий, ВБВНК — варикозная болезнь вен нижних конечностей; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс, * — достоверность различий показателей между исследуемыми группами (ХСН II А/ХСН II Б) и ХСН I группой; p < 0,05; ^ — достоверность различий показателей между группами ХСН II А и ХСН II Б; p < 0,05.

Таблица 2

Показатели биоимпедансного исследования у лиц с разной степенью выраженности ХСН

Исследуемые показатели биоимпедансного исследования	Средние показатели при разной степени выраженности ХСН		
	ХСН I (n=12)	ХСН II А (n=35)	ХСН II Б (n=39)
Активное сопротивление 50 кГц, Ом	601,33±24,64	569,24±58,97	473,92±29,39*^
Активное сопротивление 5 кГц, Ом	722,50±15,85	633,50±51,32*	555,52±27,44*^
Общая и/или внеклеточная жидкость (-) при наличии ВБВНК (количество пациентов, %)	0	7 (20%)*	0^
Общая и/или внеклеточная жидкость (-) при отсутствии ВБВНК (количество пациентов, %)	0	18 (51,4%)*	10 (25,6%)*^
Общая и/или внеклеточная жидкость (+) при наличии ВБВНК (количество пациентов, %)	0	10 (28,6%)*	14 (35,9%)*
Общая и/или внеклеточная жидкость (+) при отсутствии ВБВНК (количество пациентов, %)	0	0	15 (38,5%)*^

Примечание: * — достоверность различий показателей между исследуемыми группами (ХСН II А/ХСН II Б) и ХСН I группой; p < 0,05; ^ — достоверность различий показателей между группами ХСН II А и ХСН II Б; p < 0,05.

ДИСКУССИЯ

Изучалась возможность диагностики застоя по малому и большому кругам кровообращения биоимпедансным методом исследования состава всего тела у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Выявлено, что пациенты пожилого возраста с ХСН II Б стадии имели наибольшее количество избыточной общей и внеклеточной жидкости, по сравнению с пациентами пожилого возраста с ХСН II А стадии и ХСН I стадии. Эти данные сопоставимы с эхокардиографическими показателями этих пациентов: максимальная дилатация обоих предсердий и впадающих в них сосудов (нижняя полая вена, легочная вена) выявлена у пациентов с ХСН II Б стадии, по сравнению с пациентами с ХСН II А стадии и ХСН I стадии.

При изучении взаимосвязи между наличием задержки жидкости у пациентов с ХСН II А и II Б стадиями и наличием или отсутствием ВБВНК биоимпедансный метод исследования всего тела оказался неспецифичным для диагностики задержки жидкости в организме у пациентов пожилого возраста с ХСН II А и II Б стадий, имеющих дополнительно ВБВНК. Кроме того, использование биоимпедансного метода исследования всего тела в диагностике изолированного застоя по малому кругу кровообращения в нашем исследовании также оказалось недостаточно чувствительным. Данный факт может быть связан с тем, что у исследуемых пациентов задержка жидкости в организме произошла, возможно, не из-за увеличения общего содержания жидкости в организме, а за счет ее перераспределения между секторами организма [18]. С другой стороны, это может быть связано с различной чувствительностью разных видов биоимпедансного исследования при определении жидкости в организме у разных авторов. Так, Hannan et al. [19] показал, что мультимастотный биоимпедансный анализ более адекватно измеряет общее содержание жидкости в организме, чем использование биоимпедансной спектроскопии, с помощью которой лучше оценивается внеклеточная жидкость. В исследованиях Patel et al. [20] показано, что мультимастотный биоимпедансный анализ является более точным для прогнозирования увеличения объема внеклеточной жидкости, чем одночастотный, который оказался более приемлемым для прогнозирования и диагностики общей избыточной задержки жидкости в организме у пациентов после операции аортоко-

ронарного шунтирования. Также отмечается, что мультимастотный биоимпедансный анализ менее чувствителен для обнаружения перемещения жидкости между вне- и внутриклеточным секторами у пациентов пожилого возраста [21].

Наибольший интерес представляет применение сегментарного биоимпедансного исследования. Показано, что данное исследование является простым, быстрым, неинвазивным и диагностически полезным дополнением в ранней диагностике одышки при острой декомпенсации ХСН [22]. Внутрибольничный мониторинг сегментарного биоимпедансного исследования у пациентов с острой декомпенсацией ХСН показал корреляционную связь средней силы с характером клинических проявлений в момент поступления в стационар и в процессе лечения [10]. В литературе описано успешное использование внутригрудного импедансного мониторинга для управления сердечной деятельностью у пациентов с имплантированными устройствами [23], однако применение этих устройств в повседневной клинической практике ограничено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биоимпедансный метод может использоваться как средство дополнительной инструментальной диагностики ХСН у пациентов пожилого возраста, особенно при необходимости определения количества общей и внеклеточной жидкости в организме при разных клинических стадиях заболевания с целью построения персонализированных программ лечения и профилактики.

Метод импедансометрии состава всего тела оказывается нечувствительным способом для диагностики факта и степени изолированной задержки жидкости в малом круге кровообращения у пациентов пожилого возраста, страдающих ХСН, а также для дифференциальной диагностики генеза отеков нижних конечностей при ХСН и ВБВНК.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Работа выполнена частично в рамках государственного задания ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России № 121030900298-9, тема — «Индивидуализация подбора комплексной геропрофилактической терапии» на 2021-2023 годы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) : Клинические рекомендации / В. Ю. Мареев [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – № 18 (1). – С. 3–40.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2129–2200.
3. Арутюнов, А. Г. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения / А. Г. Арутюнов, А. К. Рылова, Г. П. Арутюнов // Журнал Сердечная недостаточность. – 2014. – № 15 (2). – С. 67–75.
4. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives / M. Gheorghide, M. Vaduganathan, G. C. Fonarow, R. O. Bonow // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 61 (4). – P. 391–403.
5. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data / N. Sato, K. Kajimoto, K. Asai [et al.] // Am Heart J. – 2010. – Vol. 159 (6). – P. 949–955.
6. ICA-SEMES Research Group Clinical phenotypes of acute heart failure based on signs and symptoms of perfusion and congestion at emergency department presentation and their relationship with patient management and outcomes / P. Javaloyes, Ò. Miró, V. Gil [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2019. – Vol. 21 (11). – P. 1353–1365.
7. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) / W. T. Abraham, G. C. Fonarow, N.

- M. Albert, [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 52 (5). – P. 347–56.
8. Кириллова, В. В. Инструментальная диагностика застоя в малом и большом кругах кровообращения при хронической сердечной недостаточности // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2018. – № 15 (3). – С. 346–352.
9. Значение биоимпедансного векторного анализа в диагностике субклинического застоя крови у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности / Б. М. Маматов, С. В. Виллевалде, А. С. Клименко, Ж. Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – № 25 (5). – С. 45–49.
10. Segmental Bioelectrical Impedance Spectroscopy to Monitor Fluid Status in Heart Failure / M. D. Zink, F. König, S. Weyer [et al.] // Clinical Trial. – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 3577.
11. Monitoring of Daily Body Weight and Intrathoracic Impedance in Heart Failure Patients With a High Risk of Volume Overload Decompensation / K. Gudmundsson, P. Lynga, M. Rosenqvist, F. Braunschweig // Clin. Cardiol. – 2016. – Vol. 39. – P. 446–452.
12. Оценка статуса гидратации у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности / Б. М. Маматов, А. С. Клименко, С. В. Виллевалде, Ж. Д. Кобалава // Трудный пациент. – 2016. – № 10–11 (14). – С. 6–9.
13. Dynamic changes in bioelectrical impedance vector analysis and phase angle in acute decompensated heart failure / F. D. Alves, G. C. Souza, G. B. Aliti [et al.] // Nutr. – 2015. – Vol. 31. – P. 84–89.
14. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен / Ю. М. Стойко [и др.] // Флебология. – 2018. – № 12(3). – С. 146–240.
15. Kirillova, V. V. Early ultrasound diagnostic venous pulmonary hypertension // Eur J Heart Failure. – 2017. – Vol. 19 (1). – P. 496.
16. Патент № 2634633 Российская Федерация. Способ ультразвуковой ранней диагностики венозной легочной гипертензии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью : 2016110541 : заявл. 22.03.2016 : опубл. 25.09.2017 / В. В. Кириллова.
17. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д. В. Николаев [и др.]. – Москва, 2009. – 392 с.
18. The effects of short-term omission of daily medication on the pathophysiology of heart failure / S. Dovancescu, P. Pellicori, T. Mabote [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2017. – Vol. 19. – P. 643–649.
19. Comparison of bio-impedance spectroscopy and multi-frequency bio-impedance analysis for the assessment of extracellular and total body water in surgical patients / W. J. Hannan, S. J. Cowen, C. E. Plester [et al.] // Clin Sci (Lond). – 1995. – Vol. 89. – P. 651–658.
20. Estimation of total body and extracellular water in post-coronary artery bypass graft surgical patients using single and multiple frequency bioimpedance / R. V. Patel, E. L. Peterson, N. Silverman, B. J. Zarowitz // Crit Care Med. – 1996. – Vol. 24. – P. 1824–1828.
21. Validation of multi-frequency bioelectrical impedance analysis in detecting changes in fluid balance of geriatric patients / M. G. Olde Rikkert, P. Deurenberg, R. W. Jansen [et al.] // J Am Geriatr Soc. – 1997. – Vol. 45. – P. 1345–1351.
22. The usefulness of bioelectrical impedance analysis in differentiating dyspnea due to decompensated heart failure / G. Parrinello, S. Paterna, P. D. Pasquale [et al.] // J Card. Fail. – 2008. – Vol. 14. – P. 676–686.
23. Intrathoracic impedance vs daily weight monitoring for predicting worsening heart failure events: results of the Fluid Accumulation Status Trial (FAST) / W. T. Abraham, S. Compton, G. Haas [et al.] // cCongest Heart Fail. – 2011. – Vol. 17 (2). – P. 51–55.

Сведения об авторах

Кириллова Венера Вячеславовна, к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных
технологий», г. Екатеринбург, Россия
ORCID: 0000-0001-6254-0756
Email: venova@list.ru

Соколова Людмила Александровна, д.м.н.
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
ORCID: 0000-0002-5931-9417
Email: lasokolova48@mail.ru

Мещанинов Виктор Николаевич, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных
технологий», г. Екатеринбург, Россия
ORCID: 0000-0001-7928-2503
Email: mv-02@yandex.ru

Мякотных Виктор Степанович, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
ORCID: 0000-0001-9091-1390
Email: vmaykotnykh@yandex.ru

Information about the authors

Vera V. Kirillova, MD, Associated Professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
Institute of medical cell technologies,
Ekaterinburg, Russia
ORCID: 0000-0001-6254-0756
Email: venova@list.ru

Ludmila A. Sokolova, PhD
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
ORCID: 0000-0002-5931-9417
Email: lasokolova48@mail.ru

Viktor N. Meshchaninov, PhD, Professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
Institute of medical cell technologies,
Ekaterinburg, Russia
ORCID: 0000-0001-7928-2503
Email: mv-02@yandex.ru

Viktor S. Myakotnykh, PhD, Professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
ORCID: 0000-0001-9091-1390
Email: vmaykotnykh@yandex.ru

Оригинальная статья

@ Исаев Г.Б., Ибрагимов М.Р., Салимов Т.Г., 2021

УДК: 616.5-006:615.832.9

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-44-48

ЗАВИСИМОСТЬ СОСТОЯНИЯ ПРИСТЕНОЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ОТ АКТИВНОСТИ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Г.Б. Исаев, М.Р. Ибрагимов, Т.Г. Салимов

Научный Центр Хирургии имени академика М. Топчибашева, г. Баку, Азербайджанская Республика

Введение. Целью работы являлось изучение зависимости состава пристеночной микрофлоры толстого кишечника от активности *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита и степени обсемененности *Helicobacter pylori* слизистой желудка. **Материалы и методы.** В исследование были включены 50 больных в возрасте от 24 до 72 лет, имевших НР-ассоциированный хронический гастрит в фазе обострения. Из гомогенизата биоптатов слизистой оболочки сигмовидной кишки в 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия готовили серию разведений 10^1 - 10^9 и по 0,1 мл раствора соответствующего разведения засеивали на поверхность питательной среды. Степень обсемененности *Helicobacter pylori* слизистой желудка оценивали в ходе гистологического исследования полуколичественным методом: слабая степень обсемененности — до 20 микробных тел, средняя — 20-50 микробных тел, сильная — свыше 50 микробных тел в поле зрения. **Результаты.** В ходе исследования было продемонстрировано, что показатели средних концентраций бифидобактерий, лактобактерий и типичных штаммов кишечной палочки прогрессивно снижались при переходе к более высокой степени инфицированности НР. Данная тенденция была максимальной в отношении бифидобактерий — $6,1-1,57-1,09 \times 10^8$ КОЕ/г, с различием максимальной (I степень) и минимальной (III степень) в 5,59 раза. Аналогичная зависимость, но выраженная в гораздо меньшей степени, наблюдалась в отношении *Lactobacterium spp.* и *Escherichia coli*. По мере увеличения выраженности инфильтрации НР слизистой желудка отмечается снижение концентрации вышеуказанных микроорганизмов в пристеночном муцеле (коэффициент корреляции $r = -0,74$). **Обсуждение.** Поскольку пристеночная микрофлора является в большей степени стабильной и функционально значимой по сравнению с полостной, полученные данные позволяют рассматривать хеликобактериоз как самостоятельную причину развития кишечного дисбиоза. **Заключение.** Вероятность избыточного роста условно-патогенной фракции пристеночной микрофлоры толстого кишечника имеет прямую зависимость от выраженности обсемененности *Helicobacter pylori* СОЖ, являясь максимальной при III степени контаминации. Содержание бифидобактерий, лактобактерий и типичных штаммов кишечной палочки в пристеночном биотопе толстого кишечника находится в обратной зависимости от степени гистологической активности НР-ассоциированного гастрита.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, пристеночная микрофлора.

Цитирование: Исаев, Г. Б. Зависимость состояния пристеночной микрофлоры толстого кишечника от активности *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита / Г. Б. Исаев, М. Р. Ибрагимов, Т. Г. Салимов // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 44-48. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-44-48.

Cite as: Isayev, H. B. Dependence of the state of the large intestine parietal microflora on the activity of *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis / H. B. Isayev, M. R. Ibrahimov, T. H. Salimov // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 44-48. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-44-48.

Рукопись поступила: 17.03.2021. Принята в печать: 14.05.2021

DEPENDENCE OF THE STATE OF THE LARGE INTESTINE PARIETAL MICROFLORA ON THE ACTIVITY OF HELICOBACTER PYLORI ASSOCIATED CHRONIC GASTRITIS

H.B. Isayev, M.R. Ibrahimov, T.H. Salimov

Academic M. Topchibashev Scientific Center of Surgery, Baku, Azerbaijan Republic

Introduction. The aim of the study was to detect the dependence of the composition of the parietal microflora of the colon on the activity of *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and the degree of *Helicobacter pylori* contamination of the gastric mucosa. **Materials and methods.** The study was carried out on 50 patients aged 24 to 72 years, who were diagnosed with HP-associated chronic gastritis in the phase of exacerbation based on the results of FEGDS and histological examination of biopsies of the mucous membrane of the antrum of the stomach in combination with a rapid urease test. A series of dilutions 10^1 - 10^9 was prepared from a homogenized biopsy specimen of the mucous membrane of the sigmoid colon in 0.1 ml of isotonic sodium chloride solution, and 0.1 ml of a solution of the corresponding dilution was inoculated onto the surface of the nutrient medium. The study of mucosal microflora was carried out by means of bacteriological examination of biopsies of the mucous membrane of the sigmoid and cecum. The degree of *H. pylori* contamination of the gastric mucosa was assessed in the course of histological examination by a semi-quantitative method: low degree of contamination — up to 20 microbial bodies, average — 20-50 microbial bodies, strong — over 50 microbial bodies in the field of view. **Results.** The study demonstrated that the indicators of the average concentrations of bifidobacteria, lactobacilli and typical strains of *E. coli* progressively decreased with the transition to a higher degree of HP infection. This tendency was maximum in relation to bifidobacteria — 6.1 - 1.57 - 1.09×10^8 CFU/g, with a difference between the maximum (I degree) and minimum (III degree) 5.59 times. A similar relationship, but much less pronounced, was observed for *Lactobacterium* spp. and *E. coli*. As the severity of HP infiltration of the gastric mucosa increases, there is a decrease in the concentration of the above microorganisms in the parietal mucin - the correlation coefficient is $r = -0.74$. **Discussion.** Since the mucous microflora is more stable and functionally significant than the cavity microflora, the data obtained allow us to consider *Helicobacter pylori* as an etiological factor of colonic dysbiosis. **Conclusion.** The probability of excessive growth of conditionally pathogenic fraction of intestinal parietal microflora has a direct dependence on the severity of *Helicobacter pylori* infestation, being maximum at degree III contamination. Content of bifidobacteria, lactobacilli and typical *E. coli* strains in the intestinal biotope of the large intestine is inversely related to the degree of histological activity of HP-associated gastritis.

Keywords: *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, mucous microflora.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что микроорганизм, известный как *Helicobacter pylori*, играет ключевую роль в патогенезе большинства случаев хронического гастрита, язвенной болезни 12-перстной кишки и рака желудка [1-7]. Наряду с этим, появляется все больше данных об изменениях микробиоценоза тонкого и толстого кишечника, развивающихся в связи с персистированием в организме данного микроба [8-14]. Последнее подтверждается также исследованиями с использованием 16S-рибосомальной РНК, причем изменения фекальной микробиоты затрагивают в основном филооты *Bacteroides*, *Firmicutes* и *Proteobacteria* [15, 16]. В другом исследовании у пациентов с хроническим эрозивным гастритом этиологии *Helicobacter pylori* было выявлено выраженное снижение содержания бифидобактерий и кишечной палочки в просвете толстого кишечника [17]. Важную роль в патогенезе HP-опосредованных воспалительно-деструктивных и неопластических изменений слизистой желудка может играть дисбаланс желудочного микробиоценоза [18, 19]. *Helicobacter pylori* находится в антагонистических отношениях с облигатной кишечной микробиотой, преимущественно родом *Lactobacillus*, что доказывается в т.ч. высокой эффективностью некоторых штаммов лактобацилл в составе эрадикационной терапии [20-22].

В свою очередь патологическая трансформация кишечного микробиоценоза способна оказывать влияние на патогенез инфекции *Helicobacter pylori* и ее резистентность к антимикробной терапии [23-25]. Изучение зависимости указанных дисбиотических сдвигов от уровня обсемененности *Helicobacter pylori* слизистой желудка затрудняется рядом обстоятельств. Так, длительная терапия ингибиторами протонной помпы, с одной стороны, вносит немаловажный вклад в развитие дисбиоза, преимущественно в тонком кишечнике, а с другой — влияет на степень контаминации хеликобактериями слизистой желудка и размер колонизируемой ими зоны [12, 26, 27]. Кроме того, в большинстве работ, посвященных данному вопросу, не учитывается состояние пристеночной микрофлоры как наиболее постоянного и важного в функциональном отношении компонента кишечного микробиоценоза [17, 24, 28-30]. Таким образом, анализ возможной корреляции между интенсивностью воспалительных изменений при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите и выраженностью патологических изменений пристеночной (мукозной) микрофлоры является одной из важных задач в рамках так называемого энтерологического направления изучения хеликобактериоза.

Цель работы — исследование зависимости состава пристеночной микрофлоры толстого ки-

сечника от активности *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита и степени обсемененности *Helicobacter pylori* слизистой желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование охватывало 50 больных, в их числе 27 мужчин и 23 женщины в возрасте от 24 до 72 лет. Обследование всех пациентов проводилось в соответствии с принципом информированного согласия.

Критериями включения в исследование служили:

- 1) продолжительность болей в эпигастрии и диспептического синдрома свыше 6 мес.;
- 2) эндоскопическая картина катарального или эрозивного гастрита;
- 3) положительный результат уреазного экспресс-теста на наличие *Helicobacter pylori*;
- 4) наличие инфильтрации *Helicobacter pylori* слизистой антрального отдела желудка по результатам гистологического исследования.

Критериями исключения были:

- 1) возраст менее 18 лет;
- 2) наличие по результатам ФЭГДС язвенных или опухолевых поражений пищевода, желудка, 12-перстной кишки;
- 3) наличие органической патологии толстого кишечника по данным колоноскопии;
- 4) наличие хронических заболеваний прочих органов и систем в фазе декомпенсации;
- 5) эпизоды антибиотикотерапии в анамнезе в течение последних 6 месяцев.

Изучение мукозной микрофлоры осуществляли посредством бактериологического исследования двух биоптатов слизистой толстого кишечника (сигмовидной и слепой кишки), полученных в ходе тотальной колоноскопии. Из гомогенизата биоптированного кусочка слизистой оболочки толстой кишки в 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия готовили серию разведений 10^1 - 10^9 и по 0,1 мл раствора соответствующего разведения засеивали на поверхность питательной среды.

Количество бактерий в 1 г биологического материала вычисляли по числу выросших колоний микроорганизмов — колониеобразующих единиц (КОЕ) при посеве из максимального разведения, где наблюдался рост не менее 10 колоний. Для расчета применяли формулу:

$$M = N \times 10^{n+1},$$

где M — число микробов в 1 г;

N — количество выросших колоний на чашке;

n — степень разведения материала.

Степень обсемененности *Helicobacter pylori* слизистой желудка оценивали в ходе гистологического исследования полуколичественным методом: слабая степень обсемененности — до 20 микробных тел, средняя — 20-50 микробных тел, сильная — свыше 50 микробных тел в поле зрения при увеличении $\times 900$ (масляная иммерсия). Активность воспалительного процесса определяли путем оценки по визуально-аналоговой шкале суммарной выраженности нейтрофильной и лимфоплазмозитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой желудка.

Статистическую обработку полученных результатов производили параметрическими методами с использованием программы Statistica

версии 6.0. Оценку различий между сравниваемыми средними значениями независимых выборок осуществляли на основании величины критерия Стьюдента. Достоверными считали значения коэффициента доверительной вероятности $p < 0,05$. Выраженность линейной связи между показателями оценивали в ходе корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 50 обследованных больных, имевших в качестве основного диагноза *Helicobacter pylori*-ассоциированный хронический гастрит, толстокишечный дисбиоз был выявлен у 43 человек (86%). По распространенности преобладала II степень инфицированности хеликобактериями — 22 больных (44%); I и III степени были диагностированы у 17 и 11 человек соответственно (34% и 22% случаев). Картина распределения показателей гистологической активности воспаления была близка таковой для инфицированности НР, составляя 24%, 50% и 26% для I, II и III степени активности ХГ. Средние значения концентрации основных представителей облигатной кишечной микрофлоры при различных степенях обсемененности *Helicobacter pylori* представлены в таблице.

Таблица

Содержание бифидобактерий, лактобактерий и кишечной палочки в пристеночном биотопе в зависимости от степени контаминации НР СОЖ

Показатель	Средние значения концентрации, КОЕ/г		
	I-степень	II-степень	III-степень
Общее количество кишечных палочек	$312,5 \pm 46,7 \times 10^6$	$241,7 \pm 36,6 \times 10^6$	$187,9 \pm 27,2 \times 10^6$
Бифидобактерии	$6,1 \pm 1,34 \times 10^8$	$1,57 \pm 0,12 \times 10^8$	$1,09 \pm 0,06 \times 10^8$
Лактобактерии	$8,53 \pm 1,37 \times 10^7$	$6,93 \pm 1,14 \times 10^7$	$6,76 \pm 0,92 \times 10^7$

Показатели средних концентраций бифидобактерий, лактобактерий и типичных штаммов кишечной палочки прогрессивно снижались при переходе к более высокой степени инфицированности НР. Данная тенденция была максимальной в отношении бифидобактерий — $6,1$ - $1,57$ - $1,09 \times 10^8$ КОЕ/г, т. е. максимальное (C_{max}) и минимальное (C_{min}) значения различались в 5,59 раза. Аналогичная зависимость, но выраженная в гораздо меньшей степени, наблюдалась в отношении *Lactobacterium spp.* и *E. coli*, где соответствующий индекс отношения C_{max}/C_{min} , условно обозначаемый как k, был равен 1,26 и 1,39 соответственно.

Было проанализировано соответствие конкретных цифровых значений контаминации *Helicobacter pylori* СОЖ, выраженное в микробных единицах/поле зрения и конкретных значений содержания *Bifidobacterium spp.* у отдельных больных. По мере увеличения выраженности инфильтрации НР слизистой желудка отмечали снижение концентрации вышеуказанных микроорганизмов в пристеночном муцине (коэффициент корреляции $r = -0,74$).

При определении частоты избыточного роста условно-патогенной микрофлоры у данных категорий больных было установлено, что последний наблюдался тем чаще, чем более высокая степень обсемененности НР имела место. Так, для I степени этот показатель составил 47,05%, для II — 77,2%, и для III — 100% (8, 17 и 11 человек соответственно).

Изучение зависимости состава мукозной микрофлоры от степени гистологической активности гастрита продемонстрировало схожие результаты: минимальные значения содержания бифидо-, лактобактерий и кишечной палочки — $6,9 \times 10^7$ КОЕ/г, $5,7 \times 10^7$ КОЕ/г, $1,75 \times 10^8$ КОЕ/г, отмечали при III степени активности воспаления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение пристеночной микрофлоры толстого кишечника у больных *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом установило показатели распространенности толстокишечного дисбиоза и распределения степеней его тяжести, близкие к результатам, полученным при исследовании фекальной микрофлоры подобных пациентов в предыдущих исследованиях [17, 24]. При переходе к более высокой степени инфильтрации *Helicobacter pylori* слизистой антрального отдела желудка и гистологической активности воспаления констатируется прогрессирующее снижение содержания бифидобактерий и в меньшей степени лактобактерий и кишечной палочки, а также более частое обнаружение роста условно-патогенной микрофлоры. Поскольку пристеночная микрофлора является в большей степени стабильной и функционально значимой по срав-

нению с полостной, полученные данные позволяют рассматривать хеликобактериоз как самостоятельную причину развития кишечного дисбиоза. В то же время не исключено, что состояние кишечного микробиоценоза может оказывать влияние на активность инфекции *Helicobacter pylori*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение степени контаминации *Helicobacter pylori* слизистой антрального отдела желудка сопровождается снижением концентрации бифидобактерий в пристеночном биотопе в 5,59 раза (коэффициент корреляции $r = -0,74$).

Вероятность избыточного роста условно-патогенной фракции пристеночной микрофлоры толстого кишечника имеет прямую зависимость от выраженности обсемененности *Helicobacter pylori* СОЖ, являясь максимальной (100%) при III степени контаминации.

Содержание бифидобактерий, лактобактерий и типичных штаммов кишечной палочки в пристеночном биотопе толстого кишечника находится в обратной зависимости от степени гистологической активности НР-ассоциированного гастрита: минимальные значения $6,9 \times 10^7$ КОЕ/г, $5,7 \times 10^7$ КОЕ/г, $1,75 \times 10^8$ КОЕ/г соответственно при III степени активности воспаления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pylori and its modulation of gastrointestinal microbiota / C. Schulz, N. Koch, K. Schütte [et al.] // J Dig Dis. – 2015. – Vol. 16 (3). – P. 109-17. – Doi: 10.1111/1751-2980.12233.
2. Барышникова, Н. В. Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *helicobacter pylori* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 8. – С. 92-99.
3. Хутиев, С. Ц. Хронический хеликобактерный гастрит и рак желудка / С. Ц. Хутиев, Э. Р. Кундухова, Ц. С. Хутиев // International Journal on Immunorehabilitation. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 161а.
4. Association Between Gut Microbiota and Helicobacter pylori-Related Gastric Lesions in a High-Risk Population of Gastric Cancer / J. J. Gao, Y. Zhang, M. Gerhard [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2018. – Vol. 8. – P. 202.
5. Захарова, Н. В. *Helicobacter pylori*-ассоциированные хронические гастриты (патогенез, возможности дифференцированной терапии): дис.... докт. мед. наук / Н. В. Захарова. – Санкт-Петербург, 2009.
6. Helicobacter pylori in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects / D. Bravo, A. Hoare, C. Soto [et al.] // World J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 24 (28). – P. 3071-3089.
7. Reshetnyak, V. I. Helicobacter pylori: Commensal, symbiont or pathogen? / V. I. Reshetnyak, A. I. Burmistrov, I. V. Maev // World J Gastroenterol. – 2021. – Vol. 27 (7). – P. 545-560.
8. He C., Yang Z., Lu N. Imbalance of Gastrointestinal Microbiota in the Pathogenesis of Helicobacter pylori-Associated Diseases / C. He, Z. Yang, N. Lu // Helicobacter. – 2016. – Vol. 21 (5). – P. 337-48. – Doi: 10.1111/hel.12297.
9. Налётов, А. В. Дисбиотические изменения кишечника и эффективность их коррекции у пациентов с хронической гастродуоденальной патологией // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – № 1. – С. 48-53.
10. Fujimori, S. What are the effects of proton pump inhibitors on the small intestine? // World J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21 (22). – P. 6817-9. – Doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6817.
11. Helicobacter pylori Infection, the Gastric Microbiome and Gastric Cancer / J. Pereira-Marques, R. M. Ferreira, I. Pinto-Ribeiro, C. Figueiredo // Adv Exp Med Biol. – 2019. – Vol. 1149. – P. 195-210.
12. Castaño-Rodríguez, N. NAFLD, Helicobacter species and the intestinal microbiome / N. Castaño-Rodríguez, H. M. Mitchell, N. O. Kaakoush // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2017. – Vol. 31 (6). – P. 657-668.
13. Helicobacter pylori Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults / T. W. Yap, H. Gan, Y. Lee [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (3). – P. e0151893.
14. Helicobacter pylori and gut microbiota in multiple sclerosis versus Alzheimer's disease: 10 pitfalls of microbiome studies / A. Park, S. Omura, M. Fujita [et al.] // Clin Exp Neuroimmunol. – 2017. – Vol. 8 (3). – P. 215-232.
15. Exploring the impact of Helicobacter pylori on gut microbiome composition / N. R. Dash, G. Khoder, A. M. Nada [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14 (6). – P. e0218274.
16. Association Between Gut Microbiota and Helicobacter pylori-Related Gastric Lesions in a High-Risk Population of Gastric Cancer / J. J. Gao, Y. Zhang, M. Gerhard [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2018. – № 8. – P. 202.
17. Исаев, Г. Б. Состояние микробиоценоза толстого кишечника у пациентов с *Helicobacter pylori* - ассоциированным хроническим эрозивным гастритом / Г. Б. Исаев, М. Р. Ибрагимов, Т. Г. Салимов // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 11. – С. 87-90.
18. Helicobacter pylori Virulence Factors – Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment / J. Baj, A. Forma, M. Sitarz [et al.] // Cells. – 2021. – Vol. 10 (1). – P. 27.
19. In Vivo Analysis of the Viable Microbiota and Helicobacter pylori Transcriptome in Gastric Infection and Early Stages of Carcinogenesis / K. Thorell, J. Bengtsson-Palme, O. H. Liu [et al.] // Infect Immun. – 2017. – Vol. 85 (10). – P. e00031-1718.
20. Бордин, Д. С. Доказательная база эффективности Лактобациллы reuteri при лечении заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / Д. С. Бордин, И. Н. Войнован, С. В. Колбасников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 8 (132). – С. 82-87.
21. Ji, J. Using Probiotics as Supplementation for Helicobacter pylori Antibiotic Therapy / J. Ji, H. Yang // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21 (3). – P. 1136.

22. Boltin, D. Probiotics in Helicobacter pylori-induced peptic ulcer disease // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2016. – Vol. 30 (1). – P. 99-109.
23. Pichon, M. Impact of the Gastro-Intestinal Bacterial Microbiome on Helicobacter-Associated Diseases / M. Pichon, C. Burucoa // Healthcare (Basel). – 2019. – Vol. 7 (1). – P. 34.
24. Исаев, Г. Б. Изучение зависимости эффективности эрадикационной терапии Helicobacter pylori при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки от исходного состояния микробиоценоза толстого кишечника / Г. Б. Исаев, М. Р. Ибрагимов, Т. Г. Салимов // Вестник Хирургии Казахстана. – 2018. – № 1 (54). – С. 12-15.
25. Влияние состояния микрофлоры ЖКТ на агрессивные способности Helicobacter pylori / Н. В. Воеводина, П. М. Калашникова, А. П. Калашникова, Т. Д. Новосельцева // Молодежный инновационный вестник. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 224-226.
26. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified / G. Bruno, P. Zaccari, G. Rocco [et al.] // World J Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25 (22). – P. 2706-2719.
27. The Gastric and Intestinal Microbiome: Role of Proton Pump Inhibitors / A. Minalyan, L. Gabrielyan, D. Scott [et al.] // Curr Gastroenterol Rep. – 2017. – Vol. 19 (8). – 42.
28. Saxena, A. Helicobacter pylori: Perturbation and restoration of gut microbiome / A. Saxena, A. K. Mukhopadhyay, S. P. Nandi // J Biosci. – 2020. – Vol. 45 (1). – P. 110.
29. Budzyński, J. Brain-gut axis in the pathogenesis of Helicobacter pylori infection / J. Budzyński, M. Kłopotcka // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20 (18). – 5212-5225.
30. Helicobacter pylori Infection Aggravates Dysbiosis of Gut Microbiome in Children With Gastritis / L. Yang, J. Zhang, J. Xu [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2019. – Vol. 9. – P. 375.

Сведения об авторах

Исаев Гидаят Билалович, д.м.н., профессор
Научный Центр Хирургии им. акад. М. Топчибашева, г.
Баку, Азербайджан

Ибрагимов Мурад Рагимович, к.м.н.
Научный Центр Хирургии им. акад. М. Топчибашева, г.
Баку, Азербайджан
Email: doctor.murad84@mail.ru

Салимов Таир Гамидович, к.м.н.
Научный Центр Хирургии им. акад. М. Топчибашева, г.
Баку, Азербайджан

Information about the authors

Isayev H.B., PhD, Professor
Academic M. Topchibashev Scientific Center of Surgery,
Baku, Azerbaijan

Ibrahimov M.R., MD
Academic M. Topchibashev Scientific Center of Surgery,
Baku, Azerbaijan
Email: doctor.murad84@mail.ru

Salimov T.H., MD
Academic M. Topchibashev Scientific Center of Surgery,
Baku, Azerbaijan

Оригинальная статья

@ Зеленков Н.П., Волошин Р.Н., Светицкий А.П., Снитко А.В., 2021

УДК: 618.3:616.69-008.8:575.224.23

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-49-53

КРИОДЕСТРУКЦИЯ РЕЦИДИВНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ

Н.П. Зеленков¹, Р.Н. Волошин², А.П. Светицкий¹, А.В. Снитко²¹ ГБУ РО «Онкологический диспансер», г. Новочеркасск, Российская Федерация² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Введение. Рак кожи является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований в России. При раке кожи, как правило, применяется лучевая терапия, оперативное вмешательство и комбинированное лечение. К сожалению, вышеуказанные методы не всегда успешны. Причиной неполного эффекта хирургического лечения может быть недостаточный радикализм вмешательства, обусловленный желанием врача нанести наименьшую травму окружающим здоровым тканям для получения хорошего косметического результата. Селективное разрушение опухолевой ткани при криогенном воздействии с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей сопровождается гемостатическим эффектом, что особенно важно при лечении как первичных, так и рецидивных распадающихся опухолевых язв. **Цель** — оценить эффективность криодеструкции как метода выбора при амбулаторном лечении рецидивного рака кожи. **Материалы и методы.** Исследование было контролируемым, нерандомизированным. Критерием включения в исследование было установление диагноза рецидивного рака кожи при обращении и последующем лечении в поликлинике ГБУ «Онкологический диспансер» г. Новочеркаска с 2016 по 2020 год. Всего было исследовано 532 пациента. Пациентам планировали проведение криодеструкции опухоли несколькими циклами замораживания-оттаивания продолжительностью 2-5 минут. **Результаты.** Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности криодеструкции. Полное выздоровление при лечении рецидивного рака кожи было отмечено у 446 (83,4%) больных. Повторная криодеструкция была проведена 86 (16,6%) пациентам, у которых после криодеструкции отмечался продолженный рост и повторные рецидивы в сроки от 1 до 18 месяцев. В дальнейшем у 38 из 86 пациентов (7,2%) продолжения роста и новых рецидивов отмечено не было. **Обсуждение.** Исходя из литературных данных и наших результатов лечения, видно, что криодеструкция является наиболее приемлемым и простым методом лечения данной категории больных. **Заключение.** При наличии ограниченных рецидивов рака кожи различных локализаций криогенное воздействие эффективно (в 90,6% исход — выздоровление) у пациентов различного пола и возраста вне зависимости от локализации и распространенности опухолевого процесса и является методом выбора лечения в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: криодеструкция; рак кожи; амбулаторное лечение; онкология; рецидив.

Цитирование: Криодеструкция рецидивных злокачественных опухолей кожи различных локализаций в условиях поликлиники / Н. П. Зеленков, Р. Н. Волошин, А. П. Светицкий, А. В. Снитко // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 2, № 3. – С. 49-53. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-49-53.

Cite as: Cryodestruction of recurrent malignant skin tumors of different localizations in polyclinics / N. P. Zelenkov, R. N. Voloshin, A. P. Svetitsky, A. V. Snitko // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 49-53. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-49-53.

Рукопись поступила: 17.02.2021. Принята в печать: 31.03.2021

CRYODESTRUCTION OF RECURRENT MALIGNANT SKIN TUMORS OF DIFFERENT LOCALIZATIONS IN POLYCLINICS

N.P. Zelenkov¹, R.N. Voloshin², A.P. Svetitsky¹, A.V. Snitko²

¹ Oncological Dispensary, Novocherkassk, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Introduction. Skin cancer is one of the most common types of malignant neoplasms in Russia. Radiation therapy, surgical intervention, and combined treatment are usually used for skin cancer. Unfortunately, the above methods are not always successful. The reason for the incomplete effect of surgical treatment may be insufficient radicalism of the intervention due to the doctor's desire to cause the least trauma to the surrounding healthy tissues in order to obtain a good cosmetic result. Selective destruction of tumor tissue in cryogenic exposure with minimal damage to surrounding healthy tissues is accompanied by a hemostatic effect, which is especially important in the treatment of both primary and recurrent decaying tumor ulcers. **Aim** — to evaluate the effectiveness of cryodestruction as the method of choice in the outpatient treatment of recurrent skin cancer. **Materials and methods.** The study was controlled, non-randomized. The criterion for inclusion in the study was the establishment of the diagnosis of recurrent skin cancer at the application and subsequent treatment in the outpatient clinic of the State Budgetary Institution "Oncologic Dispensary" in Novocherkassk from 2016 to 2020. A total of 532 patients were studied. Patients were planned to undergo tumor cryodestruction with several freeze-thaw cycles, lasting 2-5 minutes. **Results.** The results of the study indicate high efficiency of cryodestruction. Complete recovery in the treatment of recurrent skin cancer was observed in 446 (83.4%) patients. Repeated cryodestruction was performed in 86 (16.6%) patients, who experienced continued growth and recurrence after cryodestruction within 1 to 18 months. Subsequently, 38 of 86 patients (7.2%) did not experience continuation of growth and new recurrences. **Discussion.** Based on the literature data and our treatment results it was determined that cryodestruction is the most acceptable and simple method of treatment for this category of patients. **Conclusion.** In the presence of limited recurrences of skin cancer of various localizations, cryogenic exposure is effective (in 90.6% of the outcome — recovery) in patients of different sex and age, regardless of the location and prevalence of the tumor process and is the method of choice of treatment in an outpatient setting.

Keywords: cryosurgery; skin cancer; outpatient treatment; oncology; recurrence.

ВВЕДЕНИЕ

Рак кожи является одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований в России [1, 2].

При раке кожи, как правило, применяется лучевая терапия, оперативное вмешательство и комбинированное лечение [3-12]. К сожалению, вышеуказанные методы не всегда успешны. Причиной неполного эффекта хирургического лечения может быть недостаточный радикализм вмешательства, обусловленный желанием врача нанести наименьшую травму окружающим здоровым тканям для получения хорошего косметического результата [13-15]. Неудовлетворительный эффект лучевого лечения бывает связан с расположением опухолей на неровных поверхностях (ушная раковина, крыло носа, веки, угол глаза и др.), когда сложно достигнуть равномерного распределения лучевой дозы, что приводит к появлению рецидивов [3, 9, 16-19].

Наряду с вышеуказанными методами лечения рака кожи в настоящее время применяется криодеструкция, основанная на использовании разрушающего действия низких температур на биологические ткани [20]. Преимуществами данного метода являются простота выполнения, возможность многократного воздействия даже при наличии сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, эпилепсия и др.) у больных пожилого и старческого возраста [16, 21, 22]. Криогенное воздействие можно широко осуществлять в амбулаторных условиях [12, 15, 23-26].

Селективное разрушение опухолевой ткани при криогенном воздействии с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей сопровождается гемостатическим эффектом, что особенно важно при лечении как первичных, так и рецидивных распадающихся опухолевых язв [12, 27-30].

Размеры опухоли определяют выбор способа криогенного лечения. При необходимости разрушения небольших очагов (до 2,0 см в наибольшем протяжении) и глубиной инвазии более 0,6-0,8 см криогенное воздействие целесообразно осуществлять аппликационным (контактным) способом, т.е. путем непосредственной фиксации наконечника криоинструмента к опухоли. При раковых опухолях кожи, имеющих значительное распространение по поверхности с неглубокой инвазией, применяется способ криораспыления (орошения) [13, 22, 27].

В качестве хладагента в настоящее время применяется жидкий азот при температуре -196°C.

Цель исследования — оценить эффективность криодеструкции как метода выбора при амбулаторном лечении рецидивного рака кожи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было контролируемым, нерандомизированным. Период наблюдения — с 2016 по 2020 гг. Распределение проводилось соответственно полу, возрасту, локализации рака кожи, размеру рецидивной опухоли.

В исследование были включены пациенты с установленным рецидивным раком кожи после различных методов лечения: хирургического, лучевого, комбинированного (хирургического в сочетании с лучевым), комплексного (химиотерапии в сочетании с лучевым), лазерного, криогенного, фотодинамического, при обращении отказавшиеся от других методов лечения в пользу криодеструкции. Криодеструкцию этим пациентам впоследствии проводили в поликлинике ГБУ «Онкологический диспансер» в г. Новочеркасске в 2016-2020 гг.

Описание медицинского вмешательства: пациентам планировалось проведение криодеструкции опухоли несколькими циклами замораживания-оттаивания продолжительностью 2-5 минут.

Основной исход исследования — полное выздоровление пациентов. Дополнительные исходы: продолженный рост и рецидив после лечения. Методы регистрации исходов: результаты лечения фиксировались на повторных приемах в поликлинике ГБУ «Онкологический диспансер» в г. Новочеркасске за весь период наблюдения по 2020 год включительно.

Всего за период с 2016 по 2020 было исследовано 532 человека. Мужчин было 387 (72,7 %), женщин — 145 (27,3 %). Возраст пациентов составил от 37 до 92 лет; среднее значение возраста составило $M \pm \sigma = 69 \pm 11,8$ года, мода (Mo) 66 лет, медиана (Me) 68 лет.

Основная масса больных была в двух возрастных группах: от 61 до 70 и от 71 до 80 лет — 243 (45,7%) и 204 (38,2 %) соответственно (табл. 1). Большинство пациентов, как правило, проживало в районах Ростовской области, а также в Краснодарском крае, поэтому проведение криодеструкции во многих случаях как выбор метода лечения в одно посещение в амбулаторном порядке было наиболее удобным и не требовало госпитализации.

Таблица 1
Распределение больных в зависимости от пола и возраста

Возраст, лет	Количество больных			
	абс.	%	Мужчины	Женщины
менее 40	4	0,8	4	-
41-50	12	2,4	8	4
51-60	34	6,4	27	7
61-70	243	45,6	170	73
71-80	204	38,2	151	53
81-90	28	5,4	21	7
более 90	7	1,4	6	1
Всего	532	100	387	145

У наибольшего количества больных рецидивы были расположены на различных участках кожи головы. Также имело место значительное число пациентов с локализацией опухолевых очагов в области кожи спины (табл. 2). Диагноз во всех случаях был верифицирован: базальноклеточный рак — у 397 пациентов (72,8%), плоскоклеточный — у 135 (27,2 %).

Таблица 2
Структура локализации рецидивного опухолевого процесса

Локализация опухоли	Количество больных	
	абс.	%
Волосистая часть головы	82	11,6
Ушная раковина	21	4,2
Орбитальная область	15	3
Нос	128	22,2
Носогубная складка	2	0,4
Щека	108	20,4
Подбородочная область	4	0,8
Шея	5	1
Подкрыльцовая ямка	1	0,2
Передняя грудная стенка	25	5
Передняя брюшная стенка	18	3,6
Спина	89	16,7
Плечо	12	2,4
Предплечье	4	0,8
Кисть	2	0,4
Бедро	7	1,4
Голень	5	1
Стопа	4	0,8
Всего	532	100

Значительное большинство пациентов — 488 (91,4 %) — имело рецидивный опухолевый процесс в наибольшем протяжении до 3,0 см (табл. 3).

Таблица 3
Структура размеров рецидивного опухолевого процесса

Размер опухоли	Количество больных	
	абс.	%
менее 1,0 см	156	29,4
от 1,0 до 2,0 см	218	41
от 2,0 до 3,0 см	114	21
от 3,0 до 4,0 см	33	6,6
от 4,0 до 5,0 см	11	2,2
Всего	532	100

При распространенных процессах более 5,0 см, а также с наличием поражения регионарных лимфатических узлов больные направлялись на стационарное лечение.

Рецидивы рака кожи чаще всего возникали после ранее проведенного хирургического, лучевого, комбинированного (хирургического в сочетании с лучевым), комплексного (химиотерапии в сочетании с лучевым), лазерного, криогенного, фотодинамического лечения (табл. 4). При проведении ретроспективного анализа было установлено, что продолженный рост опухоли и рецидивы возникали в срок до 18 месяцев вне зависимости от метода предшествующего лечения. При этом в случае, если методом предшествующего лечения была криодеструкция, рецидивы и продолженный рост возникали в срок до 17 месяцев.

Таблица 4
Рецидивы, возникшие в зависимости
от метода ранее проведенного лечения

Метод ранее проведенного лечения	Количество больных	
	абс.	%
Лучевая терапия	132	24,8
Хирургическое лечение	184	34,2
Комбинированное лечение	103	19,4
Комплексное лечение	81	15,2
Лазерная деструкция	20	4
Криогенное лечение	7	1,4
Фотодинамическая терапия	5	1
Всего	532	100

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью контроля над процессом криогенного воздействия раствором бриллиантовой зелени или йода намечались центры использования криоинструмента и границы зон предполагаемого некроза. Перед замораживанием проводили местную анестезию 0,5-1%-ым раствором лидокаина.

Криодеструкцию осуществляли в виде нескольких циклов замораживания — оттаивания продолжительностью от 2 до 5 минут. Результаты криодеструкции представлены в таблице 5.

Таблица 5
Результаты криодеструкции

Результат		Кол-во пациентов	
		абс.	%
Полное выздоровление		446	83,4
Продолженные рост или рецидив в течение 4-18 мес. после лечения*	Выздоровление после повторной криодеструкции	38	7,2
	Криодеструкция неэффективна, направлены на хирургическое лечение	48	9,4
Всего пациентов		532	100

Примечание: * — в среднем рецидив возникал через 12 месяцев.

К концу первого месяца после лечения происходило отторжение некротического струпа с последующим замещением рубцовой тканью.

Нежелательные явления. Все больные перенесли криогенное воздействие удовлетворительно. Во время проведения криодеструкции и после нее у большинства пациентов осложнений не наблюдалось. У 36 (6,8%) пациентов возникшее кровотечение в процессе криогенного воздействия было купировано фиксацией кровотока участку тугой асептической повязкой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзодова. – М., 2020. – С. 5.
- Сергеев, Ю. Ю. Возможности ранней диагностики и профилактики злокачественных образований кожи / Ю. Ю. Сергеев, О. Ю. Олисова, В. Ю. Сергеев // Фарматека. – 2016. – № 52. – С. 17-26.
- Агеева, Н. А. Критерии эффективности режимов фракционирования близкофокусной рентгенотерапии базальноклеточного рака кожи лица / Н. А. Агеева, Ф. Р. Джабаров, В. Г. Толмачев // Наука сегодня: Глобальные вызовы и механизмы развития : Материалы международной научно-практической конференции. Научный центр «Диспут». – М., 2017. – С. 82-86.
- Беляев, А. М. Лечение инфицированных форм базальноклеточного рака кожи лица / А. М. Беляев, Г. Г. Прохоров, А. С. Мадагов // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т.11, № 1. – С.84-87.

При проведении криодеструкции для предупреждения вторичной инфекции во всех случаях назначалось местное противовоспалительное лечение: раствор мирамистина, 3% перекиси водорода, хлоргексидина. После криогенного лечения распространенных рецидивов (более 4 см в диаметре) назначали нестероидные противовоспалительные средства и антибактериальную терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Криодеструкция является методом выбора для лечения пациентов с рецидивами рака кожи различных локализаций, так как выполняется амбулаторно за одно посещение [15, 16, 27]. Проведение лучевого лечения для данной категории больных во многих случаях неэффективно, потому что рецидивы возникают на фоне радиорезистентных постлучевых рубцов [9, 13, 19]. После хирургического лечения рецидивных злокачественных опухолей кожи, особенно в области лица, могут формироваться обширные дефекты функционального и косметического характера, влияющие на качество жизни пациентов [13, 27, 29, 30]. Фотодинамическая терапия и лазерная деструкция при рецидивах рака кожи не позволяет добиться достаточной инвазии для обеспечения полной абляции опухолевого очага [9, 12, 14, 21]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности криодеструкции. Полное выздоровление было отмечено у 446 (83,4%) больных. У 86 (16,6%) пациентов с продолженным ростом и повторными рецидивами в сроки от 1 до 18 месяцев повторно применили криодеструкцию. В результате у 38 (7,2% от общего числа) пациентов продолжения роста и новых рецидивов отмечено не было. На стационарное хирургическое лечение были направлены 48 (9,4%) пациентов, у которых криогенное лечение оказалось неэффективным.

Исходя из литературных данных и наших результатов лечения, видно, что криодеструкция является наиболее приемлемым и простым методом лечения данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При наличии ограниченных рецидивов рака кожи различных локализаций, криогенное воздействие эффективно (в 90,6% исход — выздоровление) у пациентов различного пола и возраста. И вне зависимости от локализации и распространенности опухолевого процесса криодеструкция является методом выбора лечения в амбулаторных условиях.

Источник финансирования

Исследование осуществлено на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

5. Обзор современных методов лечения плоскоклеточного рака кожи / А. М. Беляев, Г. Г. Прохоров, З. А. Раджабова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т.65, № 1. – С.7-15.
6. Плоскоклеточный рак кожи: возможности хирургического лечения / Ш. Х. Ганцев, О. Н. Липатов, К. Ш. Ганцев [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 36. – С.50-53.
7. Зейналова, С. М. Лечение местнораспространенного первичного и рецидивного плоскоклеточного рака кожи головы и шеи / С. М. Зейналова, Н. М. Амиралиев // Медицинские новости. – 2016. – № 5. – С.62-64.
8. Клинические проявления базальноклеточного рака кожи и результаты лечения пациентов / М. А. Кабанова, В. Н. Волгин, Н. М. Попова [и др.] // Научно-практический журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики». – 2018. – № 2. – С. 28-36.
9. Кива, Е. В. Тактические подходы к лечению больных с рецидивами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи головы : дис. ... кандидата медицинских наук / Е. В. Кива. – М, 2019 – 168 с.
10. Современная стратегия лечения начальных и местнораспространенных форм базальноклеточных карцином кожи головы и шеи / А. П. Поляков, М. В. Ратушный, О. В. Маторин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т.7, № 3. – С. 91-92.
11. Стратегия лечения местнораспространенного и рецидивного базальноклеточного рака кожи головы и шеи / А. Н. Самуленко, А. В. Мордовский, И. В. Ребрикова [и др.] // Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018» : Тезисы. – СПб. : Автономная некоммерческая научно-медицинская организация «Вопросы онкологии». – 2018. – С. 46.
12. Treatments of primary basal cell carcinoma of the skin: A systematic review and network meta-analysis / A. M. Drucker, G. P. Adam, V. Rofeberg [et.al.] // Ann. Intern. Med. – 2018. – Vol. 169 (7). – P. 456-466.
13. Пустынский, И. Н. Современная стратегия лечения больных базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи головы и шеи : дис. ... доктора медицинских наук. – М., 2014. – 284 с.
14. Burton K. A., Ashack K. A., Khachemoune A. Cutaneous squamous cell carcinoma: A review of high risk and metastatic disease / K. A. Burton, K. A. Ashack, A. Khachemoune // Am. J. Clin. Dermatol. – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. 491-508.
15. Sinclair, R. Cryosurgery in dermatology: Treatment of malignant and premalignant skin disease // Медицинская криология. – Нижний Новгород, 2001. – Вып. 2. – С. 149-170.
16. Практическая криомедицина / В. И. Грищенко, Б. П. Сандомирский, Ю. Ю. Колонтай [и др.]; под ред. В.И. Грищенко, Б.П. Сандомирского. – Киев, «Здоровья», 1987. – 303 с.
17. Пустынский, И. Н. Криохирургическое и криолучевое лечение больных раком кожи свода черепа / И. Н. Пустынский, С. И. Ткачев, Т. Д. Таболинская // Опухоли головы и шеи. – 2016. – Т. 5, № 3. – С.24 – 30.
18. Лечение больных с местнораспространенными рецидивами рака кожи лица крио-лучевым методом / И. Н. Пустынский, Т. Д. Таболинская, С. И. Ткачев [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – № 16 (6). – С. 67-71.
19. Secondary basal cell carcinoma of scalp after radiotherapy: A case report / F. Chen, S. F. Yang, C. H. Chen [et. al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – Vol. 97 (36). – P. 117-127.
20. Кандель, Э. И. Криохирургия. – М, 1974 – 303 с.
21. Пустынский, И. Н. Отдаленные результаты криогенного лечения больных с рецидивами рака кожи головы // Петербургский Международный Онкологический форум, 20-23 июня 2020 г. – Санкт-Петербург, 2020.
22. Светицкий, А. П. Пневмогипертермия и криогенное воздействие при лечении рецидивных злокачественных опухолей кожи, губы, органов полости рта и верхней челюсти : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук. – Ростов-на-Дону, 2003. – 20 с.
23. Киприянова, Н. С. Результаты применения криогенного метода в лечении различных предопухолевых и злокачественных новообразований кожи и слизистой оболочки / Н. С. Киприянова, К. С. Лоскутова // Якутский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 38-41.
24. Коваль, М. В. Выбор метода лечения при базальноклеточном раке кожи носа. T1N0M0 / М. В. Коваль, А. И. Абламейко, Е. С. Гутяр // Проблемы и перспективы развития современной медицины : Сборник научных статей 10 Республиканской научно-практической конференции с международным участием. – 2018. – С. 550-552.
25. Оптимизация международной помощи больным с базальноклеточным раком кожи в условиях специализированного консультативно-диагностического отделения / С. В. Козлов, А. А. Морятков, Д. А. Кассиров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 219.
26. Светицкий, П. В. Криогенное лечение рака кожи в амбулаторных условиях / П. В. Светицкий, А. П. Светицкий, Н. П. Зеленков // Международный журнал прикладных и функциональных исследований. – 2018. – № 6. – С.90-92.
27. Пачес, А. И. Опухоли головы и шеи. – М., 2000. – 480 с.
28. Прохоров, Г. Г. Микрофлора инфильтративно-язвенной формы базальноклеточного рака кожи на фоне криогенного лечения / Г. Г. Прохоров, Т. Ю. Галунова, З. А. Раджабова // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 486-489.
29. SLNB in cutaneous SCC: A review of the current state of literature and the direction for the future / O. Ahadiat, S. Higgins, A. Sutton [et. al.] // J. Surg. Oncol. – 2017. – Vol. 116, № 3. – P. 344-350.
30. Kim, D. P. Basal cell carcinoma review / D. P. Kim, K. J. Kus, E.Ruiz // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 2019. – Vol. 33 (1). – P. 13-24.

Сведения об авторах

Зеленков Николай Петрович
ГБУ РО «Онкологический диспансер»,
г. Новочеркасск, Россия
Email: novoch.onko@yandex.ru

Волошин Руслан Николаевич, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО РГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0001-8774-7120
Email: ruvoloshin@yandex.ru

Светицкий Андрей Павлович, к.м.н.
ГБУ РО «Онкологический диспансер»,
г. Новочеркасск, Россия
ORCID: 0000-0002-8954-3743
Email: novoch.onko@yandex.ru

Снитко Алексей Валерьевич
ФГБОУ ВО РГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0002-4121-166X
Email: 4496374@gmail.com

Information about the authors

Nikolay P. Zelenkov
Oncological Dispensary,
Novocherkassk, Russia
Email: novoch.onko@yandex.ru

Ruslan N. Voloshin, PhD, Professor
Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0001-8774-7120
Email: ruvoloshin@yandex.ru

Andrey P. Svetitsky, MD
Oncological Dispensary,
Novocherkassk, Russia
ORCID: 0000-0002-8954-3743
Email: novoch.onko@yandex.ru

Alexey V. Snitko
Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0002-4121-166X
Email: 4496374@gmail.com

Оригинальная статья

@ Енгибарян М.А., Костоев И.С., Максимов А.Ю., Проходная В.А., Кононенко В.И., Максюков С.Ю., 2021

УДК: 616.316.5-006

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-54-61

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВЛИЯНИЯ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.А. Енгибарян¹, И.С. Костоев¹, А.Ю. Максимов¹,
В.А. Проходная², В.И. Кононенко², С.Ю. Максюков²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Введение. Комплекс транскрипционных белков семейства NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) заслуженно привлекает внимание как фактор, способный определить течение злокачественного заболевания. Перспективность его изучения в совокупности с экспрессией провоспалительного гена IL6 у больных раком околоушной железы (ОСЖ) связана с разработкой модуляции лечения злокачественного заболевания и оценкой риска течения болезни. **Цель исследования** — определить влияние экспрессионной активности провоспалительного гена интерлейкина-6 и транскрипционного гена NF κ B1 на выживаемость больных раком ОСЖ. **Материалы и методы.** Проведено когортное ретроспективное исследование на двух группах. В эпидемиологическую группу больных были включены 140 человек из онкологического регистра Ростовской области. Клиническая часть работы проведена на 25 больных раком ОСЖ обоего пола в возрасте от 50 до 80 лет. Срок наблюдения за больными после радикального хирургического вмешательства — 18 лет. В клинической группе исходно методом ПЦР реального времени в опухолевой и условно здоровой ткани оценивали экспрессионную активность генов NF κ B1 и IL6. Выживаемость пациентов анализировали с помощью метода Каплана-Мейера. **Результаты.** По результатам анализа выживаемости в эпидемиологической группе вероятность того, что больной раком ОСЖ переживет первый год после постановки диагноза, составляла 95,7%, три года — 82,4%, пять лет — 70,9% и 10 лет — 31,2%. При сравнительном изучении уровней экспрессии генов в опухолевых образцах ткани по сравнению с условно здоровой тканью установлено повышение ($p < 0,001$) относительного показателя как для гена IL6 (в 5,7 раза), так и для гена NF κ B1 (в 7,9 раза). **Обсуждение.** Анализ наших данных показал возможность использования комплексной оценки экспрессии генов NF κ B1 и IL6 в клетках опухолевых образцов ткани рака ОСЖ, полученных при операции, для прогноза выживаемости больных в отдаленный период после хирургического лечения. **Заключение.** Доказанным прогностическим фактором, определяющим течение заболевания у больных раком ОСЖ, выступал экспрессионный профиль гена NF κ B1 в опухолевой ткани, что необходимо учитывать при формировании прогноза заболевания. Самостоятельного влияния на выживаемость больных раком ОСЖ выраженность экспрессии гена IL6 в опухолевых клетках не имела, но способствовала усилению функциональной активации гена транскрипции NF κ B1.

Ключевые слова: рак околоушной слюнной железы, экспрессия генов, выживаемость больных, прогноз.

Цитирование: Генетические факторы влияния на выживаемость больных раком околоушной слюнной железы / М. А. Енгибарян, И. С. Костоев, А. Ю. Максимов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 54-61. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-54-61.

Cite as: Genetic factors influence the survival rate of parotid salivary gland cancer patients / M. A. Engibaryan, I. S. Kostoev, A. Ju. Maksimov [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 54-61. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-54-61.

Рукопись поступила: 13.04.2021. Принята в печать: 24.06.2021

GENETIC FACTORS INFLUENCE THE SURVIVAL RATE OF PAROTID SALIVARY GLAND CANCER PATIENTSM.A. Engibaryan¹, I.S. Kostoev¹, A.Ju. Maksimov¹,
V.A. Prohodnaja², V.I. Kononenko², S.Ju. Maksjukov²¹ National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Introduction. The complex of transcriptional proteins of NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) family deservedly attracts attention as a factor capable of determining the course of malignant disease. Its promising study in combination with the expression of proinflammatory gene IL6 in patients with parotid cancer (PSG) is associated with the development of modulation of malignant disease treatment and risk assessment of the disease course. **Aims** — to determine the effect of the expression activity of the proinflammatory interleukin-6 gene and the NFKB1 transcriptional gene on the survival rate of patients with parotid cancer. **Materials and methods.** A cohort retrospective study was conducted in two groups. The epidemiological group of patients included 140 people from the cancer registry of Rostov region. The clinical part of the work was carried out on 25 patients with PSG cancer of both sexes aged 50 to 80 years. Follow-up period of the patients after radical surgery was 18 years. Expression activity of NFKB1 and IL6 genes was estimated by real-time PCR in tumor and conditionally healthy tissue. Patient survival rate was analyzed using Kaplan-Meier method. **Results.** According to the results of the survival analysis in the epidemiological group, the probability that an PSG cancer patient would survive the first year after diagnosis was 95.7%, three years — 82.4%, five years — 70.9% and 10 years — 31.2%. A comparative study of gene expression levels in tumor tissue samples compared to conditionally healthy tissue revealed an increase ($p < 0.001$) in the relative index for both the IL6 gene (5.7 times) and the NFKB1 gene (7.9 times). **Discussion.** Analysis of our data showed the possibility of using the complex evaluation of NFKB1 and IL6 gene expression in the cells of tumor samples of PSG cancer tissue obtained during surgery to predict the long-term survival of patients after surgical treatment. **Conclusions.** The expression profile of NFKB1 gene in tumor tissue was a proven prognostic factor determining the course of the disease in patients with PSG cancer, which should be taken into account when forming the prognosis of the disease. The expression of IL6 gene expression in tumor cells had no independent effect on the survival rate of PSG cancer patients, but contributed to the functional activation of NFKB1 transcription gene.

Keywords: salivary parotid cancer, gene expression, patient survival, prognosis.**ВВЕДЕНИЕ**

В последнее время молекулярно-генетические методы все шире входят в практику современной онкологии [1]. Заболеваемость злокачественными опухолями слюнных желез относительно низка по сравнению с другими видами рака головы и шеи. На их долю приходится более 0,5% всех злокачественных новообразований и примерно 3-6,5% всех случаев опухолей головы и шеи [2]. В основном рак поражает околоушную или поднижнечелюстную слюнные железы [3]. Поскольку эти опухоли медленно растут, то обнаруживаются на поздних стадиях, когда радикальное хирургическое лечение провести затруднительно, полностью удалить опухоль не представляется возможным. К химиотерапии и лучевой терапии рак больших слюнных желез резистентен [4]. В связи с совокупностью данных обстоятельств существуют затруднения в лечении рака околоушной слюнной железы (ОСЖ) поздних стадий, когда складывается жизнеугрожающая ситуация. Таким образом, необходимо разработать новые терапевтические стратегии молекулярной таргетной терапии для лечения злокачественных опухолей слюнных желез.

Комплекс транскрипционных белков семейства NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) определяют ответ опухолевых клеток на экзогенные и эндогенные сигналы, в том числе физические, стрессорные

воздействия, инфекцию, воспаление [5]. Белки на N-конце имеют высококонсервативный участок RHD (Rel homology domain), обуславливающий комплексирование в гомо- или гетеродимеры, транспорт в клеточное ядро. В норме последовательность NF κ B-связывающего сайта узнается на ДНК и происходит взаимодействие фактора с белками-ингибиторами семейства I κ B. Напротив, C-концевой домен лабильный и отвечает за активацию транскрипции либо ее ингибирование [6]. Активация NF κ B-сигнального пути происходит в присутствии провоспалительных цитокинов, бактериальных липополисахаридов, вирусов, ведет к усилению клеточной пролиферации за счет усиленной передачи информации с ДНК на РНК, подавлению апоптоза [7]. Являясь центральным звеном транскрипции для генов иммунного ответа, NF κ B заслуженно привлекает внимание как фактор, способный определить течение злокачественного заболевания [8]. Перспективность его изучения в совокупности с экспрессией провоспалительного гена IL6 позволит понять, насколько модуляция функционирования данного сигнального пути является необходимой при лечении рака больших слюнных желез [9].

Цель исследования — определить влияние экспрессионной активности провоспалительного гена интерлейкина-6 и транскрипционного гена NFKB1 на выживаемость больных раком ОСЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При организации исследования были сформированы две группы: эпидемиологическая ($n=140$) и клиническая ($n=25$), в которые включили пациентов с раком ОСЖ I-IV стадий заболевания. В эпидемиологическую группу были включены все больные из онкологического регистра Ростовской области с диагнозом рака ОСЖ с 2002 по 2020 гг. Клиническая часть работы проведена на 25 больных раком ОСЖ обоего пола в возрасте от 50 до 80 лет, у которых проводили генетическое исследование на опухолевой ткани, полученной при операции, а затем проспективно в течение пяти лет с 2015 по 2020 гг. анализировали выживаемость пациентов. Проспективное наблюдение за пациентами в клинической группе позволило оценить влияние генетических факторов на выживаемость больных раком ОСЖ.

Критерии включения пациентов в эпидемиологическую группу: рак околоушной слюнной железы (МКБ C07), проживание пациента в Ростовской области, наличие информации в онкологическом регистре региона о дате постановки диагноза, дате операции и сведения о наличии или отсутствии летального исхода больного с указанием причины смерти при ее наступлении. Критерии исключения из эпидемиологической группы: переезд пациента в другую область и потеря наблюдения за больным.

Критерии включения в клиническую группу: рак околоушной слюнной железы (МКБ C07), отсутствие до момента исследования специализированного лечения онкологического заболевания. Критерии исключения из клинической группы: пациенты в стадии обострения воспалительных заболеваний полости рта; с тяжелой общесоматической патологией (ВИЧ, СПИД, гепатит, декомпенсация соматических заболеваний).

Эпидемиологическое исследование проведено в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону). Клиническая часть работы проведена совместно в ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России.

Срок наблюдения за больными раком ОСЖ после радикального хирургического вмешательства в эпидемиологической группе — 18 лет, в клинической группе — 5 лет.

Основной исход исследования: изучали выживаемость больных раком ОСЖ и число, а также сроки наступления летальных исходов после выполнения радикального хирургического вмешательства. Оценивали влияние генетических факторов на риск развития летальных исходов.

Возраст пациентов эпидемиологической группы колебался от 29 до 89 лет, в среднем составлял $62,6 \pm 1,1$ года (медиана — 62,5 года, межквартильный диапазон — 53-76 лет). Женщин было 65 (46,4%), мужчин 75 (53,6%). В городах Ростовской области проживали 108 (77,1%) пациентов с раком ОСЖ, в сельских районах — 32 (22,9%) пациента.

Средний возраст пациентов клинической группы составлял $71,3 \pm 1,7$ года (медиана — 70 лет, межквартильный диапазон — 56-77 лет), размах от 50 до 80 лет. По полу наблюдали 9 женщин (36%) и 16 мужчин (64%). По гистологическому типу у 17 (68%) пациентов был выявлен мукоэпи-

дермоидный рак, у 8 (32%) больных — ацинозно-клеточный рак.

Клиническое обследование всех пациентов проходило по стандартному протоколу: визуальный контроль, пальпация, УЗИ слюнных желез и лимфатических узлов шеи, тонкоигольная аспирационная биопсия из опухоли, цитологическое исследование биоптатов, компьютерное и магнитно-резонансное томографическое исследование головы и шеи, компьютерная томография грудной полости.

Операционные биоптаты слюнной железы для генетического анализа замораживали в жидком азоте (-80°C) и в течение часа доставляли в лабораторию. Из полученных образцов ткани готовили препараты толщиной 8 мкм.

Фрагменты ткани помещали в пробирку с 350 мкл буфера набора для лизиса клеток и связывания общей РНК RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия), включая 1% бета-меркаптоэтанол. Экстракцию, выделение и элюирование общей РНК проводили согласно инструкции фирмы-производителя. Концентрацию полученной РНК измеряли с помощью набора Quant-iTTM RNA Assay Kit (Invitrogen, США) на флуориметре QubitTM (Invitrogen, США).

Для получения комплементарной ДНК (кДНК) 1 мкг РНК подвергали обратной транскрипции с помощью метода RT-PCR и набора реагентов с обратной транскриптазой Omniscript Reverse Transcriptase Kit (Qiagen, Германия) и использованием $10 \mu\text{M}$ р(dN)8 рэндомных гексамерных праймеров (TIB MOLBIOL, Германия). Перед транскрипцией РНК денатурировали в течение 5 мин. при 65°C с последующим охлаждением на льду. Обратная транскриптаза Omniscript была инактивирована при нагреве реакционной смеси в течение 5 мин. при 93°C . кДНК хранилась при -20°C до RT-qPCR-анализа. кДНК разводили 1:5 перед использованием в качестве ПЦР-матрицы.

При проведении ПЦР в реальном времени для анализа экспрессии генов IL6 и NFkB1 использовали систему ABI Prism (Applied Biosystems, США), включающую готовые праймеры и TaqMan зонды. Зонды TaqMan были мечеными флуоресцентным красителем FAM 5'-(6-карбоксифлуоресцеин) с гасителем красителя TAMRA (6-карбокситетраметилродамин) на тимидиновой основе вблизи 3'-конца. Реакционная смесь содержала: ПЦР-буфер [200 мМ Трис-HCl (pH 8,4), 500 мМ KCl], 4,5 мМ MgCl₂, 1 мМ dNTP, 0,5 U платиновая Таq ДНК-полимераза (Invitrogen, Германия), 0,2 мкМ каждого праймера, 120 нМ специфического зонда TaqMan и 1 мкМ 6-карбокси-X-родамина (Molecular Probes, Нидерланды). В качестве матрицы для ПЦР использовали 2 мкл предварительно разбавленной кДНК в конечном объеме 25 мкл. Условия цикла были следующими: первичная денатурация 94°C — 3 мин; 45 циклов: 94°C — 20 с, отжиг и элонгация праймера при температуре, специфичной для каждого гена, в течение 30 с. При определении экспрессии каждого гена ПЦР-РВ проводили трехкратно. В качестве референсного использовали ген ACTB.

Для проведения ПЦР реального времени использовали термоциклер Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США), специализированное программное обеспечение Bio-Rad CFX Manager (ver. 2.1).

Относительная экспрессия генетических локусов вычислялась следующим образом:

– рассчитывали медиану Ct по трем повторам для целевого локуса и референсного ACTB;

- рассчитывали величину ΔCt по стандартному методу [10];
- определяли относительную экспрессию генетического локуса (RE) по формуле $2^{-\Delta Ct}$.

Вывод об изменении экспрессии гена делали, сравнивая показатели относительной экспрессии генетических локусов в опухолевой и условно здоровой ткани. Для этого вычисляли медиану REоп опухолевых образцов и медиану REк контрольных (условно здоровая ткань) для каждого генетического локуса и рассчитывали соотношение относительной экспрессии генов в опухолевой ткани по отношению к нормальной ткани матки: $K = RE_{оп}/RE_k$.

Исследование было одобрено Локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (протокол № 6 от 12 ноября 2019 г.). Все пациенты клинической группы подписывали добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Принципы расчета размера выборки: размер выборки рассчитывали для статистической мощности 80%, нормальность распределения вариант в выборке оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы, межквартильного диапазона между 25 и 75 перцентилями [Q25-Q75], средневыворочного значения и ошибки средней. В работе использованы методы описательной статистики — оценка центральной тенденции, размаха, вариативности. По методу Каплана-Мейера оценивали функцию выживаемости. Метод позволил оценить долю пациентов, у которых не произошло летального исхода и вероятность отсутствия события (остаться в живых) к определенному моменту времени от начала наблюдения (операции). Такую вероятность называют выживаемостью, функцию зависимости выживаемости от времени — функцией выживаемости. Графическим представлением метода Каплана-Мейера являются кривые выживаемости: по оси ординат откладывают вероятность наступления событий, а по оси абсцисс — время. Кривая выживаемости представляет собой серию горизонтальных, снижающихся ступеней, величина снижения которых отражает кумулятивную долю пациентов, у которых к конкретному моменту времени летальный исход не произошел. В работе с помощью логистического метода регрессии Кокса проведен ана-

лиз влияния экспрессии генов (предикторы) на выживаемость больных в течение пяти лет после операции. Стандартизированный коэффициент регрессии β (Beta) отражал кратность соотношения между вероятностью наступления летального исхода и изменением величины предиктора на условную единицу. Размер условной единицы зависит от дисперсии или разброса анализируемых показателей. Между стандартизованным коэффициентом регрессии β и вероятностью события пропорциональная связь. Статистическая значимость отличия стандартизованного коэффициента регрессии β от нуля (отсутствие влияния) оценивалась по статистике Вальда (Wald) и доверительной вероятности p . Чем выше значение статистики Вальда, тем ниже значение p . Отношение шансов или $\exp(B)$ позволяло определить, насколько изменяется риск события при наличии предиктора. Если $\exp(B) > 1$, то предиктор повышал вероятность наступления события (летального исхода), а если $\exp(B) < 1$, то предиктор имел протективное влияние на выживаемость.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов эпидемиологической группы отмечалось следующее распределение по стадиям болезни: 1 стадия — 13 (9,3%), 2 стадия — 50 (35,7%), 3 стадия — 44 (31,4%) и 4 стадия — 33 (23,6%) больных. Методом таблиц жизни 15-летний период наблюдения был разделен на 12 интервалов по 1,4 года. На этапе от 2,8 до 4,2 лет процентная доля выживших пациентов составила 79,3%, а от 4,2 до 5,6 лет — от 74,3%. За 10 лет доля выживших соответствовала 52,1%.

В клинической группе 1 стадия рака ОСЖ имела место у 3 (12%), 2 стадия — у 12 (48%), 3 стадия — у 6 (24%) и 4 стадия — у 4 (16%) больных.

Метод Каплана-Мейера позволил оценить динамику кумулятивной выживаемости пациентов при продолжительном наблюдении. Вероятность того, что больной раком ОСЖ переживет первый год после постановки диагноза, составляла 95,7%, три года — 82,4%, пять лет — 70,9% и 10 лет — 31,2% (рис. 1).

Общая выживаемость больных раком ОСЖ зависела от стадии заболевания ($\chi^2=48,2$; $p<0,0001$) (рис. 2). При 1 стадии рака ОСЖ медиана составила 10,4 года (межквартильный диапазон 9,8-13,2), при 2 стадии — 8,8 года (межквартильный диапазон 7,9-11,7), 3 стадии — 5,6 года (межквартильный диапазон 3,8-7,9 года) и при 4 стадии — 2,4 года (1,7-6,6 года).

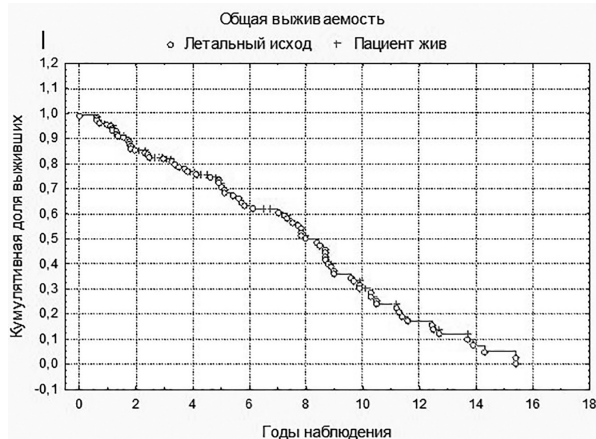


Рис. 1. Динамика общей выживаемости больных раком ОСЖ по методу Каплана-Мейера

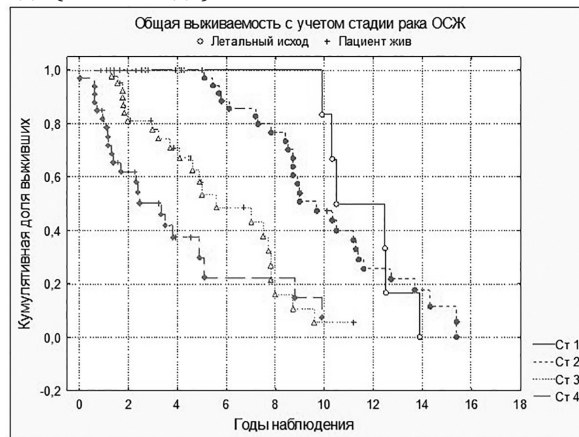


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с раком ОСЖ с учетом стадии заболевания по методу Каплана-Мейера

В эпидемиологической группе чаще наблюдались такие признаки, как пожилой возраст (старше 65 лет) (45%), курение (37,1%), сиалоаденит в анамнезе (24,3%), токсичные вещества в профессиональной деятельности (сотрудники салонов красоты, парикмахеры, работники, контактирующие с никелевой и силиконовой пылью) (20%).

Активация экспрессии генов позволяет опухолевым клеткам контролировать собственную структуру и функцию, являясь основой дифференцировки, адаптации и морфогенеза [25]. С помощью генетических исследований в клинической группе были выявлены особенности экспрессии генов IL6 и NFkB1 в опухолевых клетках рака ОСЖ. Величины относительной экспрессии генов в опухолевых клетках ОСЖ по сравнению с условно здоровой тканью у пациентов клинической группы представлены в таблице 1.

Таблица 1

Относительная экспрессия генов (К) в опухолевых клетках ОСЖ по сравнению с условно здоровой тканью

Ген	Медиана К (REоп/REк)	Межквартильный диапазон [25-75]	p
IL6	5,7	4,1-6,8	0,00001
NFKB1	7,9	6,2-8,9	0,00001

При сравнительном анализе уровней экспрессии генов в опухолевых образцах ткани, по сравнению с условно здоровой тканью, установлено повышение ($p<0,05$) относительного показателя как для гена IL6 (в 5,7 раза), так и для гена NFkB1 (в 7,9 раза).

Далее было изучено влияние экспрессионной активности изучаемых генов в опухолевой ткани, а также их сочетанного изменения на общую выживаемость пациентов с раком ОСЖ. Это позволило провести оценку прогностической значимости изменения функциональной активности каждого гена, так и их совокупности. Для выполнения этой задачи проводили регрессионный анализ Кокса.

Наиболее выраженное прямое влияние на летальность больных раком ОСЖ оказывало усиление экспрессионной активности гена NFkB1, а также сочетанное повышение экспрессии одновременно генов NFkB1 и IL6 (табл. 2).

Таблица 2

Параметры регрессионного анализа Кокса влияния экспрессии генов NFkB1 и IL6 на общую выживаемость больных раком ОСЖ, скорректированные по стадии заболевания и полу пациентов

Показатели	Влияние относительной экспрессии гена	Влияние экспрессии гена с учетом коварианты стадии рака	Влияние экспрессии гена с учетом коварианты стадии и пола
NFKB1			
β -стандартизированный показатель, $M\pm m$	2,79 $\pm$ 0,46	2,12 $\pm$ 0,51	2,41 $\pm$ 0,46
exp(B)	7,2	6,5	6,3
Wald (p)	21,1 ($p<0,001$)	18,13 ($p<0,001$)	15,74 ($p<0,001$)
χ^2 (p)	18,13 ($p<0,001$)	15,04 ($p<0,001$)	13,25 ($p<0,001$)
IL6			

β -стандартизированный показатель, $M\pm m$	1,61 $\pm$ 0,38	0,75 $\pm$ 0,52	0,61 $\pm$ 0,55
exp(B)	3,4	2,1	1,8
Wald (p)	4,0 ($p=0,002$)	2,4 ($p=0,09$)	1,9 ($p=0,18$)
χ^2 (p)	5,2 ($p=0,03$)	1,9 ($p=0,11$)	1,5 ($p=0,16$)
NFKB1*IL6			
β -стандартизированный показатель, $M\pm m$	3,47 $\pm$ 0,48	3,07 $\pm$ 0,60	2,79 $\pm$ 0,55
exp(B)	9,5	7,6	6,9
Wald (p)	23,0 ($p<0,001$)	20,3 ($p<0,001$)	18,9 ($p<0,001$)
χ^2 (p)	19,6 ($p<0,001$)	14,5 ($p<0,001$)	14,1 ($p<0,001$)

Поправка на коварианты (стадия рака и пол больных) не изменяли статистическую значимость влияния экспрессионной активности гена NFkB1 на выживаемость пациентов. Напротив, в отношении влияния экспрессии гена IL6 в опухолевых клетках коварианты снижали предикторную значимость фактора. Так, при учете стадии заболевания, стадии и пола, значения β -стандартизированного показателя (0,75 $\pm$ 0,52 и 0,61 $\pm$ 0,55 соответственно) и exp(B) (2,1 и 1,8 соответственно) при изучении влияния экспрессии гена IL6 на выживаемость снижались с потерей статистической значимости ($p>0,05$) и снижением критерия Вальда по сравнению с оценкой влияния фактора без учета ковариант (β -стандартизированный показатель=1,61 $\pm$ 0,38, exp(B)=3,4). То есть стадия заболевания и экспрессия гена IL6 совместно (зависимо) изменяли общую выживаемость, параметры регрессионного анализа характеризовали ослабление влияния гена IL6 на течение болезни при учете стадии заболевания.

Средняя величина β -стандартизированного показателя с ошибкой средней (2,79 $\pm$ 0,46) имела высокое значение (табл. 2), что отражало высокую силу прямого влияния экспрессии гена NFkB1 на выживаемость больных раком ОСЖ. Повышение экспрессии гена NFkB1 усиливало риск летального исхода больного с раком ОСЖ в 7,2 раза (exp(B)=7,2). При учете стадии заболевания риск летального исхода при наличии данного признака несколько снижался, но все равно был высоким (exp(B)=6,5). Следовательно, усиление экспрессии гена NFkB1 в опухолевой ткани по сравнению с условно здоровой тканью относилось к независимым предикторам, способствующим прогрессированию заболевания с летальным исходом. Статистическую значимость влияния гена оценивали по статистике Вальда. Доверительная вероятность p (Wald) составила 0,000004, то есть изучаемая независимая переменная вносила значимый вклад в предсказательную способность регрессионной модели.

Влияние экспрессии гена IL6 было слабее по сравнению с геном NFkB1, хотя одновременное повышение экспрессии двух генов приводило к усилению предикторной значимости генетических факторов для прогноза выживаемости больных после операции. Так, при анализе влияния одновременно двух факторов — экспрессии генов NFkB1 и IL6 — на общую выживаемость больных отмечалось повышение значения β -стандартизи-

рованного показателя ($3,47 \pm 0,48$) и $\exp(B)$ (9,5) по сравнению с однофакторным анализом и учетом экспрессии отдельно гена NFkB1 (β -стандартизированный показатель = $2,79 \pm 0,46$, $\exp(B) = 7,2$) и гена IL6 (β -стандартизированный показатель = $1,61 \pm 0,38$, $\exp(B) = 3,4$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам рандомизированных контролируемых исследований общая трехлетняя выживаемость после комбинированной терапии рака ОСЖ составляет около 85%, пятилетняя — 74-79% [15, 16]. В нашем исследовании по результатам статистических данных онкологического регистра Ростовской области были выявлены сходные величины общей выживаемости для больных раком ОСЖ. Так, общая кумулятивная выживаемость пациентов при раке ОСЖ за первый год после постановки диагноза составляла 95,7%, за три года — 82,4%, за пять лет — 70,9% и за 10 лет — 31,2%. Отсутствие различий можно объяснить использованием рандомизированного подхода в исследовании, то есть анализом результатов течения заболевания всех пациентов Ростовской области после постановки диагноза рака ОСЖ, начиная с 2002 года.

По данным американского онкологического регистра, пятилетняя выживаемость больных со злокачественными новообразованиями СЖ находится в прямой зависимости от стадии рака: при I стадии — это 96%, II — 77%, III — 73%, а при IV — 37% [17]. В нашем исследовании с помощью метода Каплана-Мейера, основанного на анализе вероятности наступления летальных исходов во времени, был использован не частотный, а временной подход к изучению. В результате были установлены значения медианы дожития пациентов с различными стадиями заболевания, что расширило сведения о выживаемости больных раком ОСЖ на когортном уровне.

На современном этапе открыты группы молекулярно-генетических факторов, которые экспрессируются секреторными, миоэпителиальными, гладкомышечными и эпителиальными клеткам больших слюнных желез [18]. Иммуногистохимические исследования проводятся наряду с генетическими при оценке экспрессии соответствующих генов, обеспечивающих секрецию белковых факторов в слюнных железах. Однако в опухолевых клетках профиль экспрессии белковых факторов и генов различных сигнальных путей изменяется. Молекулярно-генетические сдвиги в опухолевой ткани могут обеспечивать различное течение злокачественного заболевания и иметь прогностическое значение для оценки риска развития летальных исходов больных [19, 20].

Как известно, транскрипция является частью экспрессии генов и заключается в построении РНК по комплементарной ей ДНК. Еще одним этапом экспрессии выступает трансляция или построение белков по информационной РНК. В результате экспрессии генов наследственная информация от генов переходит к белкам. Ген NFkB1 кодирует синтез универсального фактора транскрипции NF-kB1, регулирующего экспрессию генов клеточного цикла, иммунного ответа и апоптотических процессов [21, 22]. В норме активность гена NFkB1 находится под строгим контролем, но в раковых клетках ввиду мутаций генов контроль нарушается [23].

Экспрессия гена NFkB1 активно изучалась в раковых клетках гематологических опухолей [24],

раке слизистой оболочки полости рта [25, 26], опухолей головы и шеи [27], раке желудка [28], множественной миеломе [29]. Сведения об экспрессии гена NFkB1 как универсального регулятора транскрипции посредством синтеза соответствующего белка в опухолевых клетках при раке ОСЖ отсутствуют. В нашем исследовании было установлено, что относительная экспрессия гена NFkB1 в опухолевых клетках ОСЖ по сравнению с условно здоровой тканью составила 7,9 [межквартильный диапазон 6,2-8,9], что свидетельствовало о высокой экспрессионной активности гена. Усиление экспрессии гена NFkB1 в опухолевых клетках при злокачественном поражении ОСЖ имело независимое от стадии заболевания влияние на выживаемость пациентов. Следовательно, доказанным прогностическим фактором, определяющим вероятность развития летального исхода, у больных раком ОСЖ выступает экспрессионный профиль гена NFkB1 в опухолевой ткани, что необходимо учитывать при формировании прогноза заболевания.

Цитокины являются одними из участников регуляции биологического роста опухолей и способности клеток к пролиферации [11]. При опухолевых заболеваниях среди цитокинов важную роль отводят ИЛ-6 [11, 12]. В исследовании Andreassen S. et al. было установлено, что сигнальный путь интерлейкин-6/JAK-киназа и STAT3 имели решающее значение для активации онкогена при формировании злокачественных опухолей СЖ, но также могут быть активными и в доброкачественных новообразованиях, таких как плеоморфная аденома [14]. Опухолевые клетки способны синтезировать цитокины в качестве аутокринных факторов роста. Так, клетки злокачественных опухолей секретируют ИЛ-6, высокая концентрация данного провоспалительного медиатора является препятствием для проведения эффективной иммунотерапии [13]. Усиленная секреция ИЛ-6 опухолевыми клетками способствует активации транскрипционных механизмов, ответственных за пролиферацию и рост злокачественных клеток [14]. Активация выработки ИЛ-6 приводит к супрессии Т-клеточного звена иммунитета, что клинически выражается иммунодефицитом и способствует развитию злокачественного процесса в органе [13]. В работе в сравнении с условно здоровой тканью установлено повышение ($p < 0,05$) относительного показателя экспрессии гена IL6 в опухолевых клетках у больных раком ОСЖ в 5,7 раза.

Фактор транскрипции NF-kB наряду с регуляцией апоптоза участвует в активации воспаления в ткани посредством влияния на NF-kB-регулируемые медиаторы воспаления — интерлейкины (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), хемокины [30]. И наоборот, усиленная секреция ИЛ-6 опухолевыми клетками способствует активации транскрипционных механизмов, ответственных за пролиферацию и рост злокачественных клеток [31]. В нашем исследовании было доказано, что выраженность экспрессии гена IL6 в опухолевых клетках способствовала усилению функциональной активации гена транскрипции NFkB1.

Таким образом, анализ наших данных показал возможность использования комплексной оценки экспрессии генов NFkB1 и IL6 в клетках опухолевых образцов ткани рака ОСЖ, полученных при операции, для прогноза выживаемости больных в отдаленный период после хирургического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение экспрессионной активности транскрипционного гена NF-κB в опухолевой ткани является неблагоприятным фактором, способствующим снижению выживаемости больных раком околоушной слюнной железы. Экспрессия провоспалительного гена интерлейкина-6 в опухолевой ткани у больных раком околоушной слюнной железы усиливала функциональную активность транскрипционных процессов в опухоли, но самостоятельной прогностической значимости не имела. Одновременный учет величин экспрессии

генов NF-κB и IL6 в опухолевых клетках приводит к усилению предикторной значимости генетических факторов для прогноза выживаемости больных раком ОСЖ после операции.

Источник финансирования

Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Epigenetic markers of esophageal cancer: DNA methylation / O. I. Kit, D. I. Vodolazhskiy, E. N. Kolesnikov, N. N. Timoshkina // Biochemistry (Moscow) Supplement. Series B: Biomedical Chemistry. – 2017. – Vol. 11 (1). – P. 55-61.
2. Дрегалкина, А. А. Частота встречаемости доброкачественных и злокачественных опухолей слюнных желёз / А. А. Дрегалкина, А. А. Богданова, С. А. Мартынова // Актуальные проблемы современной науки. – 2017. – № 5 (96). – С. 191-3.
3. Нуоров, Р. Р. Доброкачественные и злокачественные новообразования околоушных слюнных желёз / Р. Р. Нуоров, О. Н. Абдухматов, Д. Б. Юсупова // International scientific review. – 2017. – № 8 (39). – С. 71-3.
4. Комбинированное лечение рака околоушной слюнной железы / А. С. Балканов, О. А. Быченков, А. М. Сипкин, Л. Е. Гаганов // Альманах клинической медицины. – 2017. – № 45 (4). – С. 309-13.
5. Dysregulation of NF-κB in glandular epithelial cells results in Sjogren's-like features / X. Wang, A. Shaalan, S. Liefers [et al.] // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 13 (8). – P. e0200212.
6. NF-κB Expression and Outcomes in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. Wu, L. Zhao, L. Huang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94 (40). – P. e1687.
7. Harada, K. PD-L1 expression in malignant salivary gland tumors / K. Harada, T. Ferdous, Y. Ueyama // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18. – P. 156.
8. Prognostic factors for radiotherapy in parotid carcinoma – own material / S. Lalova, V. Parvanova, K. Popov, I. Gergov // Rentgenologiya i Radiologiya. – 2017. – Vol. 56 (4). – P. 255-60.
9. Salivary and serum interleukin-6 levels in oral premalignant disorders and squamous cell carcinoma. diagnostic value and clinicopathologic correlations / T. Dineshkumar, B. K. Ashwini, A. Rameshkumar, P. Rajashree // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2016. – Vol. 17. – P. 4899-4906.
10. Дифференциальная экспрессия 15-ти генов в глиальных опухолях различной степени злокачественности / О. И. Кит, А. А. Пушкин, Э. Е. Росторгуев [и др.]. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 5. – С. 66. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29039>.
11. Interleukin-6 in oral diseases: a review / L. Nibali, S. Fedele, F. D'Aiuto, N. Donos // Oral Diseases. – 2012. – Vol. 18 (3). – P. 236-243. – <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01867.x>
12. Selvam, N. P. Salivary interleukin-6 in the detection of oral cancer and precancer / N. P. Selvam, J. Sadaksharam // Asia Pac. J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 11. – P. 236-241. – <http://doi.org/10.1111/ajco.12330>.
13. Lee, S. K. Prognostic value of expression of molecular markers in adenoid cystic cancer of the salivary glands compared with lymph node metastasis: a retrospective study / S. K. Lee, M. S. Kwon, Y. S. Lee // World J Surg Oncol. – 2012. – Vol. 10. – P. 266. – <http://doi.org/10.1186/1477-7819-10-266>.
14. Activation of the interleukin-6/Janus kinase/STAT3 pathway in pleomorphic adenoma of the parotid gland / S. Andreasen, M. Hamilton, T. Morten, G. Lennart // APMIS. – 2015. – Vol. 123 (8). – P. 706-15. – <http://doi.org/10.1111/apm.12407>.
15. Long-term outcomes and quality of life of 186 patients with primary parotid carcinoma treated with surgery and radiotherapy at the Daniel den Hoed Cancer Center / A. Al-Mamgani, P. Rooij, G. M. Verduijn, C. A. Meeuwis // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012. – Vol. 84 (1). – P. 189-195. – <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.045>.
16. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland treated by surgery and postoperative radiation therapy. Clinico-pathologic correlates of outcome / A. M. Chen, V. H. Lau, D. G. Farwell, Q. Luu // Laryngoscope. – 2013. – Vol. 123 (12). – P. 3049-55. – <https://doi.org/10.1002/lary.24238>.
17. Salivary gland cancer overview / American Cancer Society. – 2012. – <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003074.pdf>.
18. Shah, J. P. Head and neck surgery and oncology / J. P. Shah, S. G. Patel, B. Sing // Salivary Tumors. – 2008. – P. 240-250.
19. Бова, Ф. С. Патогенетическая значимость перитуморальных тканевых, гипоксия-зависимых и молекулярно-генетических механизмов развития раннего рецидивирования, мониторинг и оптимизация прогнозирования заболевания у больных локализованным раком предстательной железы : автореф. ... дис. докт. наук. – Ростов-на-Дону. – 39 с.
20. Бова, Ф. С. Локализованный рак предстательной железы: транскрипторные механизмы раннего рецидивирования // Врач. – 2019. – № 2 (30). – С. 41-3. – <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-02-07>.
21. Транскриптомная активность эстроген-регуляторных генов при малигнизации тканей тела матки / О. И. Кит, Д. И. Водолажский, Д. С. Кутилин [и др.] // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. – 2016. – № 115. – С. 294-304.
22. Macrophages induce invasiveness of epithelial cancer cells via NF-κB and JNK / T. Hagemann, J. Wilson, H. Kulbe, [et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol. 175 (17). – P. 1197-1205. – <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.2.1197>.
23. Staudt, L. M. Oncogenic activation of NF-κB // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2010. – Vol. 2 (6). – P. A000109. – <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000109>.
24. Овсепян, В. А. Возможная роль полиморфизма гена NF-κB1 в патогенезе хронического лимфолейкоза / В. А. Овсепян, А. А. Шубенкина, Е. Н. Зотина // Вестник гематологии. – 2017. – Vol. 2 (13). – P. 61-62.
25. Оценка экспрессии факторов транскрипции, неоангиогенеза и апоптоза при послеоперационных осложнениях у больных с различным течением рака слизистой оболочки полости рта / В. И. Кононенко, О. И. Кит, Е. Ф. Комарова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 1 (162). – С. 64-68.
26. Факторы транскрипции, неоангиогенеза и апоптоза при гнойных послеоперационных осложнениях у больных с различным течением рака слизистой оболочки полости рта / О. И. Кит, В. И. Кононенко, Е. Ф. Комарова [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4S1 (21). – С. 195-6.

27. Li, L. Genetic association between nfkb1a and nfkb1 gene polymorphisms and the susceptibility to head and neck cancer: a meta-analysis / L. Li, Z.-T. Zhang // Disease markers. – 2019. – № 2019. – P. 6523837. – <http://doi.org/10.1155/2019/6523837>.
28. Копийность генов GSTP1, NFKB1 и локуса HV2 митохондриальной ДНК при некоторых гистологических типах рака желудка / О. И. Кит, Д. И. Водолажский, Д. С. Кутилин [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1. – С. 918-21.
29. Voce. D. J. NFKB1 is a haploinsufficient DNA damage-specific tumor suppressor / D. J. Voce, A. M. Schmitt, A. Uppal // Oncogene. – 2014. – <http://doi.org/10.1038/onc.2014.211>.
30. Karin, M. Nuclear factor-κB in cancer development and progression // Nature. – 2006. – Vol. 441 (7092). – P. 431-6.
31. Yoshimura, A. Singal transduction of inflammatory cytokines and tumor development // Cancer Sci. – 2006. – Vol. 97. – P. 439-47. – <http://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2006.00197.x>.

Сведения об авторах

Енгибарян Марина Александровна, д.м.н., профессор
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0001-7293-2358
Email: rnioi@list.ru

Костоев Иса Султангирейевич
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0003-2026-2879
Email: kostoev.isa@gmail.com

Максимов Алексей Юрьевич, д.м.н., профессор
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0002-1397-837X
Email: alald@inbox.ru

Проходная Виктория Александровна, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО РГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0002-8173-9979
Email: ms.victoria111@mail.ru

Кононенко Владимир Иванович, д.м.н., доцент
ФГБОУ ВО РГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0002-8400-8063
Email: 941831@mail.ru

Максюков Станислав Юрьевич, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО РГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0001-7823-8906,
Email: kafstom2.rostgmu@yandex.ru

Information about the authors

Marina A. Engibaryan, PhD, Professor
National Medical Research Center of Oncology,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0001-7293-2358
Email: rnioi@list.ru

Isa S. Kostoev
National Medical Research Center of Oncology,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0003-2026-2879
Email: kostoev.isa@gmail.com

Aleksej Ju. Maksimov, PhD, Professor
National Medical Research Center of Oncology,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0002-1397-837X
Email: alald@inbox.ru

Viktorija A. Prohodnaja, PhD, Professor
Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0002-8173-9979
Email: ms.victoria111@mail.ru

Vladimir I. Kononenko, PhD, Associate Professor
Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0002-8400-8063
Email: 941831@mail.ru

Stanislav Ju. Maksjukov, PhD, Professor
Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0001-7823-8906,
Email: kafstom2.rostgmu@yandex.ru

Оригинальная статья
@ Мартюшева В.И., 2021
УДК: 616.28-008.14
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-62-66

ШЕПОТНЫЙ АНАЛИЗАТОР СЛУХА — АППАРАТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ РАННЕЙ ТУГОУХОСТИ

В.И. Мартюшева

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Ижевск, Российская Федерация

Введение. Проблема тугоухости и глухоты из-за всеобщей распространенности нарушений слуха среди лиц разных возрастных групп значима не только для медицины, но и для социальной сферы общества. В настоящее время все так же, как и 40 лет назад, при профилактических медицинских осмотрах, первичных осмотрах пациентов врачом-оториноларингологом используются методы проверки слуха при помощи шепотной речи человека, которая у каждого имеет свои особенности. Это приводит к диагностическим ошибкам и не позволяет выявить снижение слуха на ранних стадиях. **Цель исследования** — разработка аппарата на базе шепотной речи для ранней экспресс-диагностики снижения слуха, изучение эффективности разработанного аппарата. **Материалы и методы.** На базе кафедры гигиены Ижевской государственной медицинской академии, в рамках программы «Умник – 2018» был разработан шепотный анализатор слуха — аппарат для ранней экспресс-диагностики тугоухости. Устройство было апробировано на базе кабинетов оториноларинголога городов Ижевска и Чайковского. В группу исследования были включены 53 пациента в возрасте от 19 до 76 лет. В рамках апробации аппарата испытуемым проводили исследование слуха шепотной речью с использованием акуметрических таблиц слов Воячека; экспресс-диагностику уровня слуха шепотным анализатором слуха и тональную пороговую аудиометрию с помощью диагностического аудиометра ITERA II (Otometrics, Дания). **Результаты.** В результате проведенной апробации разработанного устройства установили, что применение шепотного анализатора слуха позволяет сократить время обследования, а также увеличить его диагностическую эффективность по сравнению с общепринятыми методами исследования уровня слуха на медицинских профилактических осмотрах. **Обсуждение.** Шепотный анализатор слуха предназначен для быстрого и качественного выявления снижения слуха на медицинских осмотрах. По результатам, полученным при использовании данного аппарата, можно определить лишь факт снижения слуха, но диагноз выставить невозможно. **Заключение.** Проблему инвалидизирующего снижения слуха можно решить с помощью профилактических мер, одной из которых является разработанный аппарат для ранней экспресс-диагностики тугоухости. Использование данного аппарата исключает возникновение диагностических ошибок, связанных с особенностями речи исследователя, тем самым позволяет выявить снижение слуха на ранней стадии.

Ключевые слова: профилактические осмотры, экспресс-диагностика тугоухости, патология слуха.

Цитирование: Мартюшева, В. И. Шепотный анализатор слуха — аппарат для профилактических осмотров по выявлению ранней тугоухости // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 62-66. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-62-66.

Cite as: Martiusheva, V. I. Whispered Hearing Analyzer — a device for preventive examinations to detect early hearing loss // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 62-66. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-62-66.

Рукопись поступила: 04.03.2021. Принята в печать: 28.05.2021

WHISPER HEARING ANALYZER — A DEVICE FOR PREVENTIVE EXAMINATIONS TO DETECT EARLY HEARING LOSS

V.I. Martiusheva

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

Introduction. The problem of hearing loss and deafness, due to the general prevalence of hearing loss in different age groups, is significant not only for medicine, but also for the social sphere of society. Nowadays, just as 40 years ago, preventive medical examinations and initial examinations by an otorhinolaryngologist use methods of testing hearing by means of whispered speech, which has its own characteristics for everyone. This leads to diagnostic errors and does not allow to detect hearing loss in its early stages. **Purpose of the study** — development of a whispered-speech apparatus for early express diagnosis of hearing loss, and study of the effectiveness of the developed apparatus. **Materials and methods.** The Department of Hygiene at the Izhevsk State Medical Academy, as part of the program "Umnich-2018" a whispered hearing analyzer — a device for early express diagnosis of hearing loss was developed. The device was tested on the basis of otorhinolaryngologist offices in Izhevsk and Tchaikovsky. The study group included 53 patients aged 19 to 76. As part of the testing of the device, the subjects underwent whispered speech hearing tests using acumatic Voyacek word tables; express diagnostics of the hearing level with the whispered hearing analyzer and tonal threshold audiometry using the ITERA II diagnostic audiometer (Otometrics, Denmark). **Results.** As a result of the testing of the developed device, we found that the use of the whispered hearing analyzer allows you to reduce the time of examination and increase its diagnostic efficiency compared to conventional methods of hearing level examination at medical check-ups. **Discussion.** The Whispering Hearing Analyzer is designed to quickly and accurately detect hearing loss during medical examinations. The results obtained with this instrument can only tell you that you have a hearing loss, but it is not possible to make a diagnosis. **Conclusion.** The problem of disabling hearing loss can be solved through preventive measures, one of which is the developed device for early express diagnosis of hearing loss. The use of this device eliminates the occurrence of diagnostic errors associated with the researcher's speech characteristics, thereby making it possible to detect hearing loss at an early stage.

Keywords: preventive examinations, rapid diagnosis of hearing loss, hearing pathology.

ВВЕДЕНИЕ

Всеобщая распространенность нарушений слуха среди лиц разных возрастных групп оставляет значимым вопрос тугоухости и глухоты не только для медицины, но и для социальной сферы общества [1-12].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2019 года, в мире более 5% населения, или 466 миллионов человек, страдают от инвалидизирующей потери слуха [12, 13]. По данным ВОЗ, в 2002 году в мире насчитывалось 250 миллионов человек с нарушением слуха, что составляло 4,2% от всей популяции земного шара [4, 12, 14-16], а в 2015 году — 360 миллионов человек, страдающих от инвалидизирующей потери слуха [12, 16]. Стоит отметить, что за 13 лет количество людей, имеющих патологию слуха, увеличилось на 110 миллионов человек. Стремительное прогрессирование заболевания наблюдается за последние 4 года, с 2015 по 2019 год увеличение более чем на 100 миллионов человек. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2050 году от инвалидизирующей потери слуха будут страдать более 900 миллионов человек [12].

По данным Министерства здравоохранения РФ, в нашей стране насчитывается более 200 тысяч слабослышащих граждан, инвалидов по слуху. По данным отечественных авторов, нарушение слуха имеют более 13 миллионов человек, свыше 1 миллиона из них — дети [12, 17, 18].

Каждый год 3 марта проводится Всемирный день охраны здоровья уха и слуха. В 2019 году ВОЗ к этому дню начала кампанию «Проверьте слух!» Важность данной темы заключается в том, что со

снижением слуха живет большое количество людей, даже не подозревающих о том, что они воспринимают некоторые звуки и слова не в полной мере. Всемирная организация здравоохранения отмечает, что проверка слуха — это первый шаг к решению проблемы потери слуха [19].

В наше время все так же, как и 40 лет назад, при профилактических медицинских осмотрах пациентов врач-оториноларинголог использует методы исследования слуховой функции шепотной и разговорной речью [20-22]. Стоит отметить, что шепотная речь человека у каждого имеет свои особенности, такие как разная интенсивность шепота, дефекты речи исследователя. Это приводит к диагностическим ошибкам и не позволяет выявить снижение слуха на ранних стадиях.

Методика исследования функции слуха шепотной речью заключается в том, что определяется чувствительность уха к восприятию отдельно для басовых и дискантовых звуков, используя акуметрическую таблицу слов Воячека [20, 21]. В действительности, при проведении медицинских осмотров мало кто из врачей использует слова из таблицы Воячека, чаще используются числительные, которые в большинстве своем могут определить чувствительность уха лишь к восприятию средних частот. Тем самым возникают погрешности в диагностике и затрудняется профилактика тугоухости.

Существующие аппараты аудиометры (тональные, речевые) предназначены для установления степени снижения слуха у пациентов с диагностированной тугоухостью. Также на ежегодных профилактических медицинских осмотрах аудиометрическое исследование проводится не всем

категориям населения трудоспособного возраста, а только лицам, работающим на предприятиях с повышенной шумовой нагрузкой на орган слуха: предприятия металлургической, угольной, горно-рудной промышленности, ткацкие производства, гражданская авиация и железнодорожный транспорт [12, 23-26].

Для качественного проведения исследования уровня слуха с помощью аудиометра необходимо минимум 20 минут времени [27] и помещение с уровнем шума не выше 30 дБА и 65 дБС [20]. При массовых профилактических осмотрах не всегда удается создать оптимальные условия окружающей среды (допустимый уровень фонового шума) и выделить достаточное количество времени для качественного и полноценного проведения аудиометрического исследования.

Таким образом, остается актуальным вопрос ранней диагностики снижения слуха для профилактики тугоухости.

Цель исследования — оценить результативность разработанного устройства шепотного анализатора слуха, аппарата для ранней экспресс-диагностики тугоухости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2019 году на базе кафедры гигиены Ижевской государственной медицинской академии в рамках программы «Умник-2018» был разработан аппарат (заявка для получения патента РФ регистрационный № 2020103586 от 28.01.2020) для ранней экспресс-диагностики тугоухости — шепотный анализатор слуха на основе разночастотного восприятия звуков.

Аппарат для экспресс-диагностики тугоухости состоит из набора микросхем и динамика, заключенных в пластиковый корпус, на который выведены клавиши управления. В аппарате имеется три программы работы. Каждая программа запускается своей кнопкой. При нажатии кнопки соответствующей программы происходит воспроизведение аппаратом тестовой последовательности слов.

Устройство экспресс-диагностики слуха было апробировано в кабинете врача-оториноларинголога городской клинической больницы № 2 города Ижевска и в частном ЛОР-кабинете города Чайковского. В сравнительное исследование были включены 53 пациента в возрасте от 19 до 76 лет, 58,5% (n=31) женщин и 41,5% (n=22) мужчин.

Критерии включения в исследование: отсутствие острых и хронических заболеваний уха.

Критерии исключения: наличие острых заболеваний наружного и среднего уха; хронические заболевания среднего уха.

В исследовании приняли участие пациенты ЛОР-кабинетов с диагнозами «серная пробка наружного слухового прохода (после удаления без воспалительных явлений наружного и среднего уха)»; «хронический тонзиллит вне стадии обострения»; «хронический ларингит вне стадии обострения»; «хронический вазомоторный ринит вне стадии обострения». В группу исследования пациенты были отобраны методом простой рандомизации.

Исследование заключалось в сравнении двух методов определения остроты слуха в группе обследования из 53 пациентов. Первый метод включал в себя определение остроты слуха шепотной и разговорной речью с использованием акуметрических таблиц слов Воячека; второй метод —

исследование уровня слуха с помощью аппарата для экспресс-диагностики тугоухости, шепотного анализатора слуха. Определение остроты слуха с использованием акуметрических таблиц слов Воячека проводили перед применением аппарата для экспресс-диагностики тугоухости.

Всем пациентам непосредственно перед исследованиями была проведена отоскопия, удалены серные пробки, исключены острые и хронические заболевания наружного и среднего уха.

После исследований слуха с использованием акуметрических таблиц слов Воячека и разработанного аппарата всем пациентам из группы обследования была проведена тональная аудиометрия с определением порогов восприятия чистых тонов при воздушном и костном проведении звука на всем диапазоне звуковых частот (от 125 до 8000 Гц). Данное исследование было необходимо для подтверждения или опровержения результатов, полученных при использовании аппарата для экспресс-диагностики тугоухости. Любая ошибка пациента при повторении слов из тестовой последовательности шепотного анализатора слуха считается показанием к дальнейшему аудиометрическому обследованию.

Работы во время исследования проведены с соблюдением требований биомедицинской этики и полностью соответствуют этическим нормам, изложенным в Хельсинской декларации [28].

Обследования проводили при помощи акуметрических таблиц слов Воячека шепотной и разговорной речью; шепотного анализатора слуха, аппарата для экспресс-диагностики тугоухости; диагностического аудиометра ITERA II (Otometrics), Дания.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и пакета программ Statistica 10.0. Статистическую обработку материала проводили после определения соответствия выборки закону нормального распределения. При статистической обработке использовали методы описательной статистики. При описании количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводили расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы (Me). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывали t-критерий Стьюдента для независимых групп. Для сравнения независимых совокупностей при отсутствии признаков нормального распределения данных использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки значимости различий между относительными показателями использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия показателей считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении апробации аппарата для экспресс-диагностики тугоухости на этапе исследования слуха шепотной речью было выявлено восемь человек (15,1%) с патологией слуха. В результате обследования шепотным анализатором слуха из той же группы снижение слуха было обнаружено у 29 человек (54,7%), расчет данных показате-

лей при помощи критерия χ^2 показал значимость различий $p \leq 0,001$. Также с помощью шепотного анализатора слуха удалось установить, что у 10 человек (18,9%) снижение слуха имело место на высоких частотах, у 15 человек (28,3%) — на высоких и средних частотах; у 4 человек (7,5%) снижение слуха было выявлено на всех частотах диапазона от низких до высоких частот.

На заключительном этапе апробации аппарата для экспресс-диагностики тугоухости всем обследуемым пациентам было проведено аудиометрическое исследование, результаты которого подтвердили наличие патологии слуха у 30 обследованных лиц (56,6%) из группы исследования.

Таким образом, при использовании аппарата для экспресс-диагностики тугоухость удалось выявить у 29 из 30 пациентов с подтвержденным тональной аудиометрией поражением слухового анализатора, что соответствует 96,7%. В то же время при исследовании уровня слуха шепотной речью удалось выявить патологию слухового анализатора лишь у 8 пациентов, что составляет 27,6%. Частота выявления тугоухости возрастает в 3,5 раза при использовании аппарата для экспресс-диагностики тугоухости по сравнению с исследованием уровня слуха шепотной речью с применением акуметрических таблиц слов Воячека.

В среднем на одного пациента при проведении тональной аудиометрии было затрачено $23,57 \pm 3,48$ минут. Среднее время, необходимое для исследования слуха шепотной и разговорной речью с использованием акуметрических таблиц слов Воячека, составило $66,38 \pm 10,88$ секунд, в то время как при установлении уровня слуха с помощью аппарата для экспресс-диагностики среднее время на одного пациента составило $48,49 \pm 0,87$ секунд; различия статистически значимы ($p = 0,001$) (табл.).

Таблица
Сравнение методов определения остроты слуха

Параметр	Акуметрические таблицы слов Воячека		Шепотный анализатор слуха		p
	абс.	%	абс.	%	
Количество выявленных пациентов с патологией слуха (из 53 обследованных лиц)	8	15,1	29	54,7	0,001
Подтвержденные аудиометрическим исследованием случаи снижения слуха (из 30 выявленных пациентов)	8	27,6	29	96,7	0,001
Среднее время проведения исследования (сек)	$66,38 \pm 10,88$		$48,49 \pm 0,87$		0,001

Примечание: p — достоверность различия между группами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Набор тестовых последовательностей слов был определен на основе «речевого банана»: звуки, необходимые для разговорного языка, воспринимаются человеком на определенных частотах (125, 250, 500, 750, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 Гц). Подбираются слова, которые содержат звуки определенной частоты. Если человек не может воспроизвести или неверно воспроизводит услышанное слово, значит, он не воспринимает звуки на данной частоте. Это говорит о снижении слуха. Человек с отологически нормальным слухом воспринимает звуки на всех перечисленных частотах и может воспроизвести все услышанные слова без ошибок. Громкость тестового речевого сигнала в 40 дБ обеспечивает 100% разборчивость речи у лиц с отологически нормальным слухом.

Также при подборе шепотных последовательностей были исключены слова, имеющие акустически сходные фонемы, это такие, которые отличаются друг от друга лишь на один звук, например, точка-дочка; шишка-мышка. При их воспроизведении шепотной речью на громкости 40 дБ возникают трудности при идентификации не только у лиц со сниженным, но и с отологически нормальным слухом.

Шепотный анализатор слуха предназначен для быстрого и качественного выявления снижения слуха на медицинских осмотрах. По результатам, полученным при использовании данного аппарата, можно определить лишь факт снижения слуха, но диагноз «сенсоневральная тугоухость» или «кондуктивная тугоухость» выставить невозможно. Для установления диагноза пациент направляется на дальнейшее дообследование, например, на тональную аудиометрию, в результате которой подтверждается, либо отвергается предварительный диагноз и происходит верификация по форме и степени снижения слуха.

Преимуществами шепотного анализатора слуха является простота использования устройства, снижение финансовых затрат на диагностику тугоухости, увеличение скорости проверки слуха (экспресс-диагностика), точность диагностики, за счет четкости записанных слов в аппарате (отсутствие дефектов речи; фиксированная громкость воспроизведения шепотной речи).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота выявления тугоухости возрастает в 3,5 раза ($p = 0,001$) при применении шепотного анализатора слуха, аппарата для экспресс-диагностики и чем при исследовании уровня слуха шепотной, разговорной речью с применением акуметрических таблиц слов Воячека.

Использование аппарата для экспресс-диагностики тугоухости позволяет при сохранении достаточно высокой точности диагностики добиться уменьшения времени обследования врачом на медицинских осмотрах для проверки слуха.

Использование шепотного анализатора слуха исключает возникновение диагностических ошибок, связанных с особенностями речи исследователя, тем самым позволяет выявить снижение слуха на ранней стадии. Ранняя диагностика позволяет своевременно начать лечение и предотвратить дальнейшее прогрессирование снижения слуха и инвалидизацию населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Состояние сурдологической службы в России / Г. А. Таварткиладзе, М. Е. Загорянская, М. Г. Румянцева, Л. Б. Дайняк // Оториноларингология на рубеже тысячелетий : Матер. XVI съезда оториноларингологов РФ, Сочи. – 2001. – С. 261-265.
2. Загорянская, М. Е. Значение систематического изучения эпидемиологии нарушений слуха для создания стандартов профилактики и лечения тугоухости и глухоты / М. Е. Загорянская, М. Г. Румянцева // Российская оториноларингология. Приложение. – 2007. – С. 134-139.
3. GRM7 variants confer susceptibility to age-related hearing impairment / R. A. Friedman, L. Van Laer, M. J. Huentelman [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2009. – Vol. 18 (4). – P. 785-796. – Doi: 10.1093/hmg/ddn402.
4. Вишняков, В. В. Совершенствование методов диагностики и лечения средних отитов с выпотом / В. В. Вишняков, В. Н. Талалаев, Д. Н. Аглашкин // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84, № 3. – С. 12-15. – Doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20198403112>.
5. Бобошко, М. Ю. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения дисфункций слуховой трубы : дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2006.
6. Абдулкеримов, Х. Т. Опыт изучения вопросов влияния длительной акустической нагрузки на функциональное состояние слухового анализатора молодых людей / Х. Т. Абдулкеримов, К. И. Карташова, З. Х. Абдулкеримов // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 13-16.
7. Колесникова, А. В. Повышенная акустическая нагрузка и ее влияние на функциональное состояние слухового анализатора молодых людей при использовании аудиоплееров / А. В. Колесникова, Х. Т. Абдулкеримов, К. И. Карташова // Практическая медицина. – 2015. – Т. 87, № 2. – С. 44-46.
8. Бакулина, Л. С. Сенсоневральный тугоухость: этиология, терапия и реабилитация / Л. С. Бакулина, Т. А. Машкова // Современные проблемы физиологии и патологии слуха : Матер. 2-го Национального конгресса аудиологов и 6-го Международного симпозиума, Суздаль. – 2007. – С. 44-45.
9. Пудов, В. И. Медицинские и социальные проблемы больных с нарушением слуха / В. И. Пудов, И. Г. Самойлова // Российская оториноларингология. – 2002. – № 3. – С. 87-89.
10. Саркисова, Э. А. Использование метода измерения выходного уровня звукового давления в реальном ухе для повышения эффективности электроакустической коррекции слуха // Вестник оториноларингологии. – 2003. – № 6. – С. 58-61.
11. Гуненков, А. В. Возрастные изменения слуха (пресбиакузис). Современные подходы к старой проблеме // Вестник оториноларингологии. – 2007. – № 3. – С. 33-35.
12. Мартюшева, В. И. Неконтролируемое использование аудионаушников — актуальная проблема современной молодежи. Актуальные проблемы образования и здоровья обучающихся : монография / В. И. Мартюшева, Г. В. Павлова ; под ред. В. И. Стародубова, В. А. Тунельяна. – Москва : Изд-во «Научная книга», 2020. – С. 357-375.
13. World Health Organization. Fact Sheet: Deafness and hearing loss. – 2019. – <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>.
14. Илькаева, Е. Н. Медико-социальная значимость потери слуха в трудоспособном возрасте и научное обоснование методов профилактики : автореферат дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 49 с.
15. Значение активного аудиологического обследования детей раннего возраста в выявлении и профилактике слуховых нарушений / М. Р. Богомильский, И. В. Рахманова, Е. Ю. Радциг, М. М. Полунин // Вестник оториноларингологии. – 2006. – № 1. – С. 49-50.
16. World Health Organization. Fact Sheet №300: Deafness and hearing impairment. – 2015. – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/>.
17. Абдулкеримов, Х. Т. Последствия воздействия громкой музыки на слуховой анализатор у молодых людей / Х. Т. Абдулкеримов, К. И. Карташова, Р. С. Давыдов // Проблемы сохранения слуховой функции : Материалы XVIII съезда оториноларингологов России. – СПб., 2014. – 132 с.
18. Альтман, Я. А. Руководство по аудиологии / Я. А. Альтман, Г. А. Таварткиладзе. – М. : ДМК-пресс, 2003. – С.58-60.
19. Бандура, Ю. А. Риск использования информационно-коммуникационных технологий в формировании нарушения слуха у школьников / Ю. А. Бандура, Р. В. Щербакова, В. С. Солдатов // II Всероссийского и I Международного конкурса молодых ученых «Гигиеническая наука-путь к здоровью населения» : Сборник материалов / под ред. О. Ю. Милушкиной. – М., 2019. – С. 18-20.
20. Остапкович, В. Е. Профессиональные заболевания ЛОР-органов / В. Е. Остапкович, А. В. Брофман. – М. : Медицина. – 1982. – 288 с.
21. Обследование оториноларингологического больного / В. Т. Пальчун, Л. А. Лучихин, М. М. Магомедов, Е. И. Зеликович. – М. : Литтерра. – 2014. – 336 с.
22. Ear, Nose, and Throat Diseases / H. Behrbohm, O. Kaschke, T. Nawka, A. Swift. – Stuttgart, 2009. – 776 p.
23. Панкова, В. Б. Профессиональная тугоухость: новые подходы к диагностике, экспертизе трудоспособности и реабилитации / В. Б. Панкова, Г. А. Таварткиладзе, Г. Р. Мухамедова // Медицина экстремальных ситуаций. – 2013. – С. 25-29.
24. Панкова, В. Б. Медицинская и социальная реабилитация лиц с нарушениями слуха от производственного шума / В. Б. Панкова, О. А. Лецкая // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84, № 2. – С. 8-12. – Doi: 10.17116/otorino2019840218.
25. Панкова, В. Б. Значение количественной оценки потери слуха у лиц, работающих в условиях воздействия повышенной шумовой нагрузки // Вестник оториноларингологии. – 2018. – Т. 83, № 3. – С. 33-36. – Doi: <https://doi.org/10.17116/otorino20198404167>.
26. Аманбеков, У. А. Влияние экопроизводственных факторов на орган слуха / У. А. Аманбеков, А. О. Газизова // Гигиена труда и медицинская экология. – 2015. – Т. 47, № 2. – С. 3-16.
27. ГОСТ Р ИСО 8253-1-2012 Акустика. Методы аудиометрических испытаний. Часть 1. Тональная пороговая аудиометрия по воздушной и костной проводимости. – М. : Стандартинформ, 2014.
28. WMA. Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. – <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects> (accessed: 26.11.2018).
29. Патент Российская Федерация № 2467691. МПК А61В 5/16. Способ диагностики уровня слуха : заявл. № 2011121086/14 : опубл. 27.11.2012 / О. В. Колоколов, Ю. В. Назарочкин, А. В. Пашков. – 2012.

Сведения об авторе

Мартюшева Валентина Игоревна
 ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, г. Ижевск, Россия
 ORCID: 0000-0001-9517-377X
 Email: tajraa1991@mail.ru

Information about the author

Valentina I. Martiusheva
 Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia
 ORCID: 0000-0001-9517-377X
 Email: tajraa1991@mail.ru

Оригинальная статья

@ Уфимцева М.А., Симонова Н.В., Бочкарев Ю.М., 2021

УДК: 616.5-003.92

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-67-72

ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С АТРОФИЧЕСКИМИ РУБЦАМИ ПОСТАКНЕ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ЛАЗЕРНОЙ АБЛЯЦИИ

М.А. Уфимцева, Н.В. Симонова, Ю.М. Бочкарев

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. Атрофические рубцы постакне являются стойким косметическим дефектом, вызывают психологический дискомфорт и значительно снижают качество жизни пациентов. Для их лечения эффективно применяются лазерные технологии. **Целью данного исследования** стало изучение показателей качества жизни пациентов с атрофическими рубцами постакне до и после применения лазерных методов коррекции рубцов. **Материалы и методы.** В рандомизированное сравнительное клиническое исследование были включены 120 пациентов с атрофическими рубцами постакне, разделенные на две сопоставимые группы по 60 пациентов в каждой. Пациенты получали процедуры лазерной абляции эрбиевым лазером (2940 нм). Для оценки качества жизни до и после лазерных процедур использовался опросник «Дерматологический индекс качества жизни» (ДИКЖ). **Результаты.** ДИКЖ пациентов до лечения варьировал от 8 до 17 баллов и составил в среднем $12,96 \pm 2,05$ балла. У женщин среднее значение ДИКЖ составило $14,22 \pm 1,34$ балла и было выше по сравнению с мужчинами ($11,14 \pm 1,45$ балла) ($p < 0,05$). После процедур фракционной лазерной абляции и процедур ее комбинации с обработкой края рубца сплошным пятном отмечено улучшение показателей ДИКЖ, межгрупповые различия установлены при определении самооценки, в вопросах выбора одежды, в сфере личных и интимных отношений, при оценке ежедневного распорядка дня. **Обсуждение.** Показатели ДИКЖ пациентов с рубцами постакне до лечения свидетельствуют о сильном влиянии заболевания на качество жизни. ДИКЖ у женщин был выше по сравнению с мужчинами, что может быть связано с большей степенью переживаний женщин по поводу эстетического состояния кожи и внешнего вида. После лечения степень влияния заболевания на качество жизни пациентов снизилась до умеренной в обеих группах. **Заключение.** Комбинированный метод лечения способствует снижению ДИКЖ по сравнению с процедурами фракционной абляции, что свидетельствует о большей удовлетворенности пациентов результатом этих процедур.

Ключевые слова: постакне, атрофический рубец, качество жизни, лазерная абляция, эрбиевый лазер.

Цитирование: Уфимцева, М. А. Изучение показателей качества жизни пациентов с атрофическими рубцами постакне после применения методов лазерной абляции / М. А. Уфимцева, Н. В. Симонова, Ю. М. Бочкарев // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 67-72. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-67-72.

Cite as: Ufimtseva, M. A. Study of quality of life indicators in patients with atrophic postacne scars after laser ablation techniques / M. A. Ufimtseva, N. V. Simonova, Yu. M. Bochkarev // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 67-72. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-67-72.

Рукопись поступила: 05.04.2021. Принята в печать: 31.05.2021

STUDY OF QUALITY OF LIFE INDICATORS IN PATIENTS WITH ATROPHIC POSTACNE SCARS AFTER LASER ABLATION TECHNIQUES

M.A. Ufimtseva, N.V. Simonova, Yu.M. Bochkarev

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Introduction. Atrophic postacne scars are a persistent cosmetic defect, cause psychological discomfort, and significantly reduce patients' quality of life. Laser technologies are effectively used for their treatment. **The aim of the study** was to investigate the quality of life in patients with atrophic post-cancerous scars before and after the use of laser methods of scar correction. **Materials and methods.** A randomized comparative clinical trial included 120 patients with atrophic postacne scars divided into two comparable groups of 60 patients each. Patients received laser ablation procedures with an Erbium laser (2940 nm). The Dermatological Quality of Life Index (DQLI) questionnaire was used to assess the quality of life before and after the laser procedures. **Results.** The DICG of patients before treatment ranged from 8 to 17 points and averaged 12.962.05 points. In women the mean value of DICG was 14.221.34 points and was higher compared to men (11.141.45 points) ($p < 0.05$). After fractional laser ablation procedures and the procedures of its combination with the treatment of the scar edge with a solid stain, improvement of the DICG scores was observed; intergroup differences were found in self-esteem, in the choice of clothing, in personal and intimate relationships, and in the assessment of daily routine. **Discussion.** The pre-treatment DICG scores of patients with postacne scars indicate a strong impact of the disease on quality of life. The DICG in women was higher than in men, which may be associated with a greater degree of women's anxiety about the aesthetic condition of the skin and appearance. After treatment, the degree of impact of the disease on patients' quality of life decreased to moderate in both groups. **Conclusion.** The combined method of treatment contributes to the reduction of DICG compared to fractional ablation procedures, which indicates greater patient satisfaction with the result of these procedures.

Keywords: postacne; atrophic scar; quality of life; laser ablation; erbium laser.

ВВЕДЕНИЕ

Атрофические рубцы постакне являются часто встречающимися стойкими косметическими дефектами кожи, возникающими после угревой болезни, нарушают естественный цвет и рельеф кожи, локализуются преимущественно на лице и значительно влияют на самооценку пациентов, ведут к психологическим и социальным последствиям, что обуславливает высокое медико-социальное значение данной проблемы [1, 2, 3, 4, 5].

Для коррекции рубцов применяют различные методы, такие как хирургическая субцизия, введение филлеров, в том числе собственного жира пациента, химические пилинги, используют лекарственный форец, ультразвуковую терапию [6, 7, 8, 9, 10]. По данным исследователей, одними из самых эффективных методов коррекции атрофических рубцов постакне на лице являются лазерные технологии [11, 12].

Зарубежные авторы отмечают более высокую клиническую эффективность абляционных лазерных методик по сравнению с неабляционными [13, 14, 15]. Сохраняется интерес профессионального сообщества к изучению эффективности применения данных методик при лечении атрофических рубцов постакне [16].

Атрофические рубцы постакне снижают качество жизни пациентов, нарушают межличностную коммуникацию и социализацию в целом. Общественная стигматизация лиц с рубцами постакне подтверждается исследователями, императивное желание избавиться от физических симптомов рубцов постакне с целью повышения привлекательности и уверенности в себе заставляет пациентов многократно обращаться за медицинской помощью и пробовать различные методы лечения [17, 18, 19].

Качество жизни, связанное с наличием рубцов постакне, не всегда зависит от степени выраженности, количества, локализации рубцовых изменений, так как определяется субъективными представлениями больного о тяжести своего заболевания [20, 21, 22, 23].

Для оценки общей эффективности лечения, помимо регресса клинической картины, следует учитывать динамику показателей качества жизни, отражающих субъективное восприятие пациентом уровня своего физического, психического, социального благополучия. Современные исследования по разработке новых методов коррекции рубцов учитывают показатели качества жизни, то есть влияние лечения на повседневную деятельность пациентов, что является важной конечной целью лечения [24, 25, 26, 27, 28].

Впервые A. Layton et al. в 2016 году предложил специфичный инструмент для оценки качества жизни пациентов с атрофическими рубцами постакне — шкалу оценки степени влияния рубцов на качество жизни (Facial acne scar quality of life, FASQoL) [29]. Опросник FASQoL использовали Y.X. Dai et al. [13] для исследования улучшения качества жизни пациентов азиатского происхождения с рубцами постакне после проведения курса процедур лазерной шлифовки высокоэнергетическим аблятивным пикосекундным Nd-YAG 1064 нм лазером. Однако для использования в России шкала оценки должна пройти языковую адаптацию с последующей валидизацией.

Дерматологический индекс качества жизни наиболее часто используют для оценки качества жизни пациентов с кожными заболеваниями, он относится к специализированным опросникам, состоит из 10 пунктов и позволяет количественно определить влияние патологических изменений

кожи на качество жизни пациентов с атрофическими рубцами постакне до и после лечения. Данные об исследованиях качества жизни пациентов с атрофическими рубцами постакне после применения процедур абляции эрбиевым лазером представлены лишь в единичных исследованиях [30].

Цель исследования — оценить и сравнить показатели качества жизни у пациентов с атрофическими рубцами постакне на лице и их динамику после проведения курса процедур фракционной лазерной абляции и курса процедур фракционной лазерной абляции в сочетании с абляционной обработкой краев рубца сплошным пятном с использованием опросника ДИКЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В сравнительное клиническое исследование были включены 120 пациентов. Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 44 лет включительно, наличие на лице атрофических рубцов постакне II, III, IV степени выраженности по качественной шкале G.J. Goodman, наличие добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: беременность, лактация, острые инфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии декомпенсации, аутоиммунные заболевания, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, туберкулез, онкопатология (в том числе в анамнезе), склонность к формированию гипертрофических и келоидных рубцов, прием изотретиноина перорально менее 6 месяцев назад, хирургические или лазерные процедуры на лице менее 6 месяцев назад, прием в течение месяца до начала и во время терапии препаратов групп антибиотиков, глюкокортикостероидов, ненаркотических анальгетиков, включая нестероидные и другие противовоспалительные средства, которые потенциально могли бы повлиять на результат исследования, аллергическая реакция на лидокаин, наличие синтетических имплантов кожи в области воздействия лазера.

Состав пациентов: 71 (59,2%) женщина и 49 (40,8%) мужчин в возрасте от 18 до 41 года. Средний возраст пациентов — $28 \pm 4,98$ лет, медиана возраста — 28 лет (межквартильный интервал (МКИ): $25,0 \div 31,25$). Возраст женщин варьировал от 19 до 41 года, среднее значение составило $29,25 \pm 5,55$ года, медиана — 28 лет ($25,0 \div 34,0$). Возраст мужчин варьировал от 18 до 37 лет, среднее значение — $27,43 \pm 3,83$ года, медиана — 28 лет ($25,0 \div 29,0$).

Пациенты были рандомизированы в подгруппы методом непроницаемых конвертов. Предварительно была проведена стратификация по гендерному признаку. В результате были сформированы две сопоставимые по полу группы по 60 пациентов: в первой группе — 35 женщин и 25 мужчин; во второй группе — 36 женщин и 24 мужчины. Средний возраст пациентов первой группы составил $28,15 \pm 5,17$, медиана — 27 лет ($25,0 \div 31,75$); средний возраст пациентов второй группы — $28,87 \pm 4,81$ года, медиана — 28 лет ($25,0 \div 33,0$). Группы были сопоставимы по степени клинической выраженности рубцов.

Пациентам первой группы проводилась процедура фракционной абляции областей с атрофическими рубцами постакне по схеме, состоящей из трех процедур, проводимых с интервалом в один месяц. Процедура проводилась на аппарате Dermablade MCL 30, Asclepion, Германия (РУ № ФСЗ

2009/03949) с помощью эрбиевого на иттрий-алюминиевом гранате лазера со следующими показателями: длина волны — 2940 нм, плотность энергии — 48 Дж/см^2 , количество подимпульсов в одной вспышке — 4, размер пятна — $13 \times 13 \text{ мм}$ с количеством микролучей — 169, диаметр каждого микролуча — 250 мкм, расстояние между микрозонами воздействия — 700 мкм, интервал между вспышками — 0,75 с, перекрытие пятна — 10-20%, общее количество проходов обрабатываемой зоны — 3, положение луча перпендикулярное обрабатываемой поверхности, разворот насадки после каждого прохода — под углом $30-45^\circ$ в горизонтальной плоскости.

Пациентам второй группы была применена инновационная комбинированная методика по схеме, состоящей из трех процедур, проводимых с интервалом в один месяц. Комбинированная процедура состояла из абляционной обработки краевой зоны рубцов сплошным пятном (диаметр пятна — 2 мм, плотность энергии — 6 Дж/см^2 , длительность импульса — 400 мкс, частота импульсов — 4-8 Гц, в технике наложения с перекрытием пятна на 10-20%) под углом 45° к поверхности, до появления единичных капель «кровяной росы», розового цвета эпидермиса и оптического сглаживания краевой зоны рубца, с последующей обработкой всей области с атрофическими рубцами в режиме фракционной абляции с вышеуказанными параметрами.

Изучение показателей качества жизни проводили до и после лечения с использованием стандартного дерматологического опросника ДИКЖ. Стандартную форму пациенты заполняли самостоятельно на приемах дважды (до первой процедуры и через три месяца после последней процедуры).

Вопросы были сгруппированы в шесть блоков: 1 и 2 вопросы оценивали симптомы / самочувствие; 3 и 4 — повседневную активность; 5 и 6 — досуг и спорт; 7 — учебу и работу; 8 и 9 — личные отношения; 10 — лечение. Параметры оценивали за период последней недели.

Ответ оценивали по балльной системе: очень сильно / очень часто — 3 балла; сильно / часто — 2 балла; незначительно / немного — 1 балл; совсем нет / не мешало / не затрудняло — 0 баллов; нет ответа (неприменимо) — 0 баллов.

Интерпретация индекса: баллы за каждый вопрос суммировали. Минимальное значение индекса — 0 баллов. Максимальное значение индекса — 30 баллов.

Результаты суммы баллов интерпретировали таким образом:

- 0-1 — кожное заболевание не оказывает эффекта на жизнь пациента;
- 2-5 — заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента;
- 6-10 — заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента;
- 11-20 — заболевание оказывает сильное влияние на жизнь пациента;
- 21-30 — заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента.

Статистическую обработку и анализ полученных данных выполняли на персональном компьютере с использованием системы macOS Big Sur, версия 11.0.1, с использованием стандартных функций пакета лицензионной программы IBM SPSS Statistics 1.0.0.1508. Для исследуемых показателей в группах определяли параметры распре-

Таблица

Анализ показателей ДИКЖ в исследуемых группах до и после лечения

Показатели ДИКЖ	Показатель ДИКЖ, баллы			
	Группа фракционного метода (n=60)		Группа комбинированного метода (n=60)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Субъективные ощущения дискомфорта в области рубцов	0,05±0,22	0,03±0,18	0,05±0,27	0,03±0,18
Уровень самооценки	1,67±0,88	1,12±0,64*	1,67±0,88	0,87±0,43*#
Повседневная бытовая деятельность	0,90±0,48	0,65±0,48	0,97±0,41	0,65±0,48
Вопросы выбора одежды	0,65±0,48	0,57±0,50	0,63±0,49	0,38±0,49*#
Активный отдых и коммуникация	1,55±0,57	0,80±0,44*	1,50±0,50	0,70±0,46*
Занятия физкультурой и спортом	0,72±0,49	0,50±0,50	0,62±0,49	0,43±0,50*
Профессиональная и учебная деятельность	1,30±0,50	0,68±0,47*	1,27±0,48	0,63±0,49*
Коммуникация, семейные отношения	1,85±0,52	0,90±0,48*	1,73±0,55	0,73±0,45*
Интимные отношения	2,30±0,62	1,28±0,45*	2,27±0,58	0,97±0,26*#
Ежедневный распорядок дня	1,39±0,49	0,82±0,43*	1,40±0,56	0,62±0,49*#
Общее значение ДИКЖ	13,07±2,15	7,35±1,66*	12,87±1,97	6,03±0,78*#
Снижение ДИКЖ в %	43,72%		52,89%#	

Примечание: * — уровень значимости различий по сравнению с исходными $p < 0,05$; # — уровень значимости межгрупповых различий $p < 0,05$.

деления (среднее значение, стандартная отклонения, минимум и максимум, медиана, межквартильный интервал). Оценку достоверности различий количественных признаков в зависимых и независимых группах проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев (t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона). Все полученные различия считали достоверными на уровне значимости не ниже $p < 0,05$.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при Уральском государственном медицинском университете (протокол № 5 от 24 мая 2019 года).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе опросников показатель ДИКЖ у пациентов до лечения варьировал от 8 до 17 баллов, среднее значение ДИКЖ составило $12,96 \pm 2,05$ балла, что свидетельствует о сильном влиянии заболевания на качество жизни пациентов. При этом наблюдалась связь значения ДИКЖ со степенью тяжести заболевания ($r_s = 2,84$, $p < 0,05$). Необходимо отметить, что у женщин среднее значение ДИКЖ составило $14,22 \pm 1,34$ балла и было выше по сравнению с мужчинами ($11,14 \pm 1,45$ балла) ($p < 0,05$), что может быть связано с большей степенью переживаний женщин по поводу заболевания, состояния кожи, внешнего образа, эстетических дефектов лица.

У пациентов первой группы до лечения среднее значение ДИКЖ варьировало от 9,0 до 17,0 баллов ($11,0 \div 15,0$) и в среднем составило $13,07 \pm 2,15$ балла, что свидетельствует о сильном влиянии заболевания на качество жизни пациентов. У женщин показатель ДИКЖ варьировал в пределах 12,0-17,0 баллов, среднее значение составило $14,49 \pm 1,29$ ($13,0 \div 15,0$) балла и было выше по сравнению с мужчинами, где индекс варьировал в пределах 9,0-14,0 ($10,0 \div 12,0$) баллов, и среднее значение составило $11,08 \pm 1,38$ балла ($p < 0,05$).

У пациентов второй группы показатель ДИКЖ варьировал от 8,0 до 16,0 ($11,0 \div 15,0$) баллов, среднее значение ДИКЖ составило $12,87 \pm 1,97$ балла; оно также было выше у женщин ($13,97 \pm 1,36$) по сравнению с мужчинами — $11,21 \pm 1,56$ ($p < 0,05$).

Группы были сопоставимы по показателю ДИКЖ до лечения, не наблюдалось межгрупповых различий между показателями ДИКЖ до лечения у женщин ($p = 0,12$) и мужчин ($p = 0,75$).

После применения лазерного воздействия отмечали положительную динамику параметров качества жизни в обеих группах по сравнению с исходными показателями до лечения ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона), но степень изменений зависела от метода лечения (табл.).

У пациентов, получавших процедуры с использованием метода фракционной абляции рубцов, после лечения среднее значение ДИКЖ снизилось и составило $7,35 \pm 1,66$ балла (мин. 5,0, макс. 12,0) ($6,0 \div 6,0$), что свидетельствует об умеренной степени влияния заболевания на качество жизни пациентов. У женщин первой группы показатель ДИКЖ после лечения варьировал в пределах 5,0-12,0 ($7,0 \div 9,0$) баллов, и среднее значение составило $8,14 \pm 1,7$ балла, у мужчин — $6,24 \pm 0,72$ (мин. 5,0, макс. 8,0) ($6,0 \div 7,0$) ($p < 0,05$).

Показатель ДИКЖ у пациентов, получавших процедуры комбинированного метода, после лечения варьировал в пределах 4,0-8,0 ($6,0 \div 7,0$), среднее значение было ниже по сравнению с пациентами, получавшими фракционную абляцию и составило $6,03 \pm 0,78$ балла ($p < 0,05$).

Среднее значение снижения показателя ДИКЖ в первой группе менее выражено по сравнению со второй группой и составило $5,72 \pm 1,64$ и $6,83 \pm 1,67$ балла соответственно ($p < 0,05$). Среднее значение снижения ДИКЖ у женщин первой и второй группы — $6,34 \pm 1,67$ и $7,72 \pm 1,08$ балла соответственно ($p < 0,05$). Не отмечено различия в средних значениях снижения ДИКЖ у мужчин в обеих группах ($4,8 \pm 1,14$ и $5,50 \pm 1,53$ балла соответственно) ($p > 0,05$). Средние значения снижения показателей ДИКЖ женщин были выше по сравнению с мужчинами ($p < 0,05$), что объясняется разницей между показателями до лечения.

Наблюдалась положительная динамика ДИКЖ после применения лазерных методик, в том числе в вопросах самооценки, активного отдыха и коммуникаций, профессиональной и учебной деятельности, сфере общения и семейных отношений, интимной жизни, вопросах распорядка дня. У пациентов после применения комбинированного

метода отмечена положительная динамика ДИКЖ в вопросах выбора одежды и вопросах, касающихся занятий физкультурой и спортом.

Межгрупповые различия показателя ДИКЖ установлены при определении самооценки, в вопросах выбора одежды, в сфере личных и интимных отношений, при оценке ежедневного распорядка дня ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка показателей качества жизни пациентов с атрофическими рубцами постакне представляется важной, поскольку, являясь косметическим дефектом и эстетической проблемой, даже при наличии легких клинических проявлений рубцы оказывают действие на психоэмоциональное состояние больных и их самооценку, влияют на социально-коммуникативные аспекты повседневной деятельности, снижают качество жизни в целом. Изучение показателей ДИКЖ является одним из важных параметров комплексной оценки эффективности лазерных технологий лечения.

Полученные результаты свидетельствуют о сильном влиянии заболевания на качество жизни пациентов с атрофическими рубцами постакне. Эти данные согласуются с результатами, полученными С.Г. Течиевой с соавт. [31] при исследовании качества жизни пациентов с атрофическими рубцами на лице, где среднее значение показателя ДИКЖ пациентов составило $15,29 \pm 1,11$ балла, а также с данными S. Porwal et al. [32], полученными при обследовании 28 лиц с атрофическими рубцами постакне на лице, где показатель составил $15,87 \pm 0,72$ балла. L.N. Sangma et al. [33] в 2015 году при обследовании пациентов с витилиго изучал показатели ДИКЖ, среднее значение составило $10,25 \pm 4,02$ балла, что может быть связано с изменением цвета кожи, но не ее рельефа. При оценке качества жизни 62 пациентов с проявлениями акне на лице E. Martínez-García E. et al. [34] установили, что заболевание оказывает умеренное влияние на качество жизни пациентов, показатель варьировал от 0 до 29 баллов и среднее значение составило 7,56 балла, в данном исследовании не участвовали пациенты с атрофическими рубцами постакне. При изучении параметров качества жизни

пациентов с хроническими дерматозами F. Guo et. al. [35] установили, что такие заболевания, как акне, стероид-ассоциированный дерматит, псориаз с локализацией на лице, в большей степени влияют на показатели качества жизни, чем такие заболевания, как атопический дерматит и алопеция, среднее значение ДИКЖ при акне составило $11,57 \pm 6,85$ балла, при стероид-ассоциированном дерматите — $13,86 \pm 6,31$ балла, при псориазе — $11,96 \pm 6,74$ балла.

В целом полученные нами результаты о качестве жизни пациентов с атрофическими рубцами постакне согласуются с данными отечественных и зарубежных исследователей, полученными при обследовании пациентов с дерматозами открытых локализаций.

После проведенного лечения с использованием двух лазерных методов показатели качества жизни пациентов улучшились, степень влияния заболевания на качество жизни пациентов изменилась от сильной до умеренной в обеих группах. Комбинированный метод лечения с использованием абляции краев рубца с последующей фракционной обработкой всей пораженной зоны способствовал улучшению ДИКЖ по сравнению с процедурами фракционной абляции ($p < 0,05$), в том числе в вопросах выбора одежды, в сфере личных и интимных отношений, при оценке ежедневного распорядка дня ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о большей удовлетворенности пациентов результатом этих процедур.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели ДИКЖ пациентов с рубцами постакне свидетельствуют о сильном влиянии заболевания на качество жизни, особенно у женщин. Применение абляционного эрбиевого лазера при лечении атрофических рубцов постакне способствует снижению влияния заболевания на качество жизни от сильного до умеренного. Использование комбинированной технологии улучшает показатели качества жизни по сравнению с фракционной методикой, особенно в отношении таких показателей ДИКЖ, как самооценка, вопросы выбора одежды, сфера личных и интимных отношений, оценка ежедневного распорядка дня.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Acne scars in 18-year-old male adolescents: a population-based study of prevalence and associated factors / F. T. Lauerma, H. L. Almeida Jr., R. P. Duquia [et al.] // *An Bras Dermatol.* – 2016. – Vol. 91 (3). – P. 291-295. – Doi:10.1590/abd1806-4841.20164405.
2. Tan, J. Prevalence and Risk Factors of Acne Scarring Among Patients Consulting Dermatologists in the USA / J. Tan, S. Kang, J. Leyden // *J Drugs Dermatol.* – 2017. – Vol. 16 (2). – P. 97-102.
3. Tan, J. K. A global perspective on the epidemiology of acne / J. K. Tan, K. Bhate // *Br J Dermatol.* – 2015. – Vol. 172 (1). – P. 3-12. – Doi: 10.1111/bjd.13462.
4. Goodman, G. J. Postacne scarring: a review of its pathophysiology and treatment // *Dermatol Surg.* – 2000. – Vol. 26 (9). – P. 857-71. – Doi: 10.1046/j.1524-4725.2000.99232.x.
5. Генетическая предрасположенность к формированию рубцов при акне / О. Б. Немчинова, Е. В. Черникова, Ю. В. Максимова [и др.]. – Текст : электронный // *Journal of Siberian Medical Sciences.* – 2020. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskaya-predraspolozhennost-k-formirovaniyu-rubtsov-pri-akne> (дата обращения: 02.04.2021).
6. Барина, А. Н. Современные методы лечения и реабилитации больных с вульгарными угрями. – Текст : электронный // *Российский семейный врач.* – 2018. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-metody-lecheniya-i-reabilitatsii-bolnyh-s-vulgarnymi-ugryami> (дата обращения: 02.04.2021).
7. Современные представления о патогенезе, особенностях клинической картины, диагностике и терапевтической тактике вульгарных акне у детей и подростков / Е. Р. Аравийская, Н. Н. Мурашкин, Л. С. Намазова-Баранова, Р. А. Иванов. – Текст : электронный // *ВСП.* – 2020. – № 6. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-patogeneze-osobennostyah-klinicheskoy-kartiny-diagnostike-i-terapevticheskoy-taktike-vulgarnyh-akne-u> (дата обращения: 02.04.2021).
8. Taub, A. F. The Treatment of Acne Scars, a 30-Year Journey // *Am J Clin Dermatol.* – 2019. – Vol. 20 (5). – P. 683-690. – Doi:10.1007/s40257-019-00451-99.
9. Талыбова, А. П. Эффективность комбинированного применения неодимового (1064 нм) лазера и фракционного фототермолиза в коррекции гормонально-зависимых атрофических рубцов / А. П. Талыбова, А. Г. Стенько. – Текст : электронный // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* – 2017. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-kombinirovannogo-primeneniya-neodimovogo-1064-nm-lazera-i-fraktsionnogo-fototermoliza>

v-korreksii-gormonalno-zavisimyh (дата обращения: 02.04.2021).

10. Круглова, Л. С. Обзор современных методов коррекции рубцов постакне / Л. С. Круглова, П. А. Колчева, Н. Б. Корчажкина // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 25 (4). – С. 155-163.
11. Kravvas, G. A systematic review of treatments for acne scarring. Part 2: Energy-based techniques / G. Kravvas, F. Al-Naiimi // *Scars Burn Heal*. – 2018. – №4. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles> (дата обращения: 01.03.2020 г.).
12. Treatment of acne scars with PRP and laser therapy: an up-to-date appraisal / E. Schoenberg, J. V. Wang, C. B. Zachary, N. Saedi // *Arch Dermatol Res*. – 2019. – Vol. 311 (8). – P. 643-646. – Doi: 10.1007/s00403-019-01936-7.
13. Efficacy and Safety of Ablative Resurfacing With A High-Energy 1,064 Nd-YAG Picosecond-domain Laser for the Treatment of Facial Acne Scars in Asians / Y. X. Dai, Y. Y. Chuang, P. Y. Chen, C. C. Chen // *Lasers Surg Med*. – 2020. – Vol. 52 (5). – P. 389-395. – Doi: 10.1002/lsm.23151.
14. Comparison between Er: YAG laser and bipolar radiofrequency combined with infrared diode laser for the treatment of acne scars: Differential expression of fibrogenetic biomolecules may be associated with differences in efficacy between ablative and non-ablative laser treatment / S. Min, S. Y. Park, J. Moon [et al.] // *Lasers Surg Med*. – 2017. – Vol. 49 (4). – P. 341-347. – Doi: 10.1002/lsm.22607.
15. Ansari, F. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of fractional CO2 laser in acne scars and skin rejuvenation: A meta-analysis and economic evaluation / F. Ansari, F. Sadeghi-Ghyassi, B. Yaaghoobian // *J Cosmet Laser Ther*. – 2018. – Vol. 20 (4). – P. 248-251. – Doi: 10.1080/14764172.2017.1400173.
16. Interventions for acne scars / R. Abdel Hay, K. Shalaby, H. Zaher [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2016. – № 3. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27038134> (01.03.2020 г.).
17. Hayashi, N. Prevalence of scars and "mini-scars", and their impact on quality of life in Japanese patients with acne / N. Hayashi, Y. Miyachi, M. Kawashima // *J Dermatol*. – 2015. – Vol. 42 (7). – P. 690-6. – Doi: 10.1111/1346-8138.12885.
18. Hosthota, A. Impact of acne vulgaris on quality of life and self-esteem / A. Hosthota, S. Bondade, V. Basavaraja // *Cutis*. – 2016. – Vol. 98 (2). – P. 121-4.
19. How People with Facial Acne Scars are Perceived in Society: an Online Survey / B. Dréno, J. Tan, S. Kang [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb)*. – 2016. – Vol. 6 (2). – P. 207-18. – Doi: 10.1007/s13555-016-0113-x.
20. Summarizing health-related quality of life (HRQOL): development and testing of a one-factor model / S. Yin, R. Njai, L. Barker [et al.] // *Popul Health Metr*. – 2016. – Vol. 14. – P. 22. – Doi: 10.1186/s12963-016-0091-3.
21. Assessing Quality of Life in Older Adult Patients with Skin Disorders / M. A. Farage, K. W. Miller, S. N. Sherman, J. Tsevat // *Glob J Health Sc*. – 2012. – Vol. 4 (2). – P. 119-131.
22. Александрова, Е. А. Методология оценки качества жизни связанного со здоровьем с использованием опросника EQ-5D-3L / Е. А. Александрова, А. Р. Хабибуллина // *Российский медицинский журнал*. – 2019. – № 25 (4). – С. 202-209.
23. Health-Related Quality of Life Impairment among Patients with Different Skin Diseases in Vietnam: A Cross-Sectional Study / S. H. Nguyen, L. H. Nguyen, G. T. Vu [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2019. – Vol. 16 (3). – P. 305.
24. Chernyshov P. V. The Evolution of Quality of Life Assessment and Use in Dermatology // *Dermatology*. – 2019. – Vol. 235. – P. 167-174.
25. Grob, J. J. Why are quality of life instruments not recognized as reference measures in therapeutic trials of chronic skin disorders? // *J Invest Dermatol*. – 2007. – Vol. 127 (10). – P. 2299-2301.
26. Bhatti, Z. Chronic Diseases Influence Major Life Changing Decisions: A New Domain in Quality of Life Research / Z. Bhatti, M. Salek, A. Finlay // *J R Soc Med*. – 2011. – Vol. 104 (6). – P. 241-250.
27. The Hidden Cost of Skin Scars: Quality of Life After Skin Scarring / B. C. Brown, S. P. McKenna, K. Siddhi [et al.] // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. – 2008. – Vol. 61 (9). – P. 1049-1058.
28. Objective Severity Does Not Capture the Impact of Rosacea, Acne Scarring and Photoaging in Patients Seeking Laser Therapy / C. L. Thomas, B. Kim, J. Lam [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2017. – Vol. 31 (2). – P. 361-366.
29. New Patient-Oriented Tools for Assessing Atrophic Acne Scarring / A. Layton, B. Dréno, A. Y. Finlay [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb)*. – 2016. – Vol. 6 (2). – P. 219-33. – Doi: 10.1007/s13555-016-0098-5.
30. Chuah, S. Y. The Impact of Post-Acne Scars on the Quality of Life Among Young Adults in Singapore / S. Y. Chuah, C. L. Goh // *J Cutan Aesthet Surg*. – 2015. – Vol. 8 (3). – P. 153-8. – Doi: 10.4103/0974-2077.167272.
31. Течиева, С. Г. Комбинированное применение фореа экстракта плаценты и лазерных технологий в коррекции атрофических рубцов : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.11 / Течиева Светлана Германовна ; ФГБУДПО «Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации». – Москва, 2016. – 157 с.
32. Porwal, S. A Comparative Study of Combined Dermaroller and Platelet-Rich Plasma Versus Dermaroller Alone in Acne Scars and Assessment of Quality of Life Before and After Treatment / S. Porwal, Y. S. Chahar, P. K. Singh // *Indian J Dermatol*. – 2018. – Vol. 63 (5). – P. 403-408. – Doi: 10.4103/ijd.IJD_118_17.
33. Sangma, L. N. Quality of life and psychological morbidity in vitiligo patients: a study in a teaching hospital from north-East India / L. N. Sangma, J. Nath, D. Bhagabati // *Indian J Dermatol*. – 2015. – Vol. 60 (2). – P. 142-146. – Doi:10.4103/0019-5154.152508.
34. Quality of Life of Cohabitants of People Living with Acne / E. Martínez-García, S. Arias-Santiago, E. Herrera-Acosta [et al.] // *Acta Derm Venereol*. – 2020. – Vol. 100 (17). – P. adv00290. – Doi:10.2340/00015555-3636.
35. Evaluation of life quality, anxiety, and depression in patients with skin diseases / F. Guo, Q. Yu, Z. Liu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99 (44). – P. e22983. – Doi: 10.1097/MD.00000000000022983.

Сведения об авторах

Уфимцева Марина Анатольевна, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
ORCID: 0000-0002-4335-9334
Email: mail-m@mail.ru

Симонова Наталья Вячеславовна
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
ORCID: 0000-0002-3330-2609
Email: nsimonova1@icloud.com

Бочкарев Юрий Михайлович, к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6298-7216>
Email: bochkarev.ju.m@gmail.com

Information about the authors

Marina A. Ufimtseva, PhD, Professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
ORCID: 0000-0002-4335-9334
Email: mail-m@mail.ru

Natalya V. Simonova
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
ORCID: 0000-0002-3330-2609
Email: nsimonova1@icloud.com

Juriy M. Bochkarev, MD, Associate Professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6298-7216>
Email: bochkarev.ju.m@gmail.com

Оригинальная статья

@ Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Комарова Е.Ф.,
Трепель В.Г., Алхусейн-Кулягинова М.С., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р., 2021
УДК: 615.277.3

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-73-77

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛА

М.А. Додохова¹, А.В. Сафроненко¹, И.М. Котиева¹, Е.Ф. Комарова¹,
В.Г. Трепель², М.С. Алхусейн-Кулягинова¹, Д.Б. Шпаковский³, Е.Р. Милаева³

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Филиал ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения
средств медицинского применения» Росздравнадзора, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования — оценка безопасности применения в качестве фармацевтических субстанций оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, при внутрижелудочном введении аутбредным крысам линии Wistar (самки). **Материалы и методы.** Объектами исследования явились три оловоорганических соединения: ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me-5), (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) триметилолова (Me-4), бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3). Исследование острой токсичности проведено на 106 крысах Wistar (самки) весом 190-210 г методами «фиксированной дозы» и «вверх и вниз» по протоколам OECD. **Результаты.** Согласно гармонизированной системе классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС), исследованные оловоорганические соединения следует отнести к следующим классам токсичности: Me-5 — IV, Me-3 — V, Me-4 — II. Средне летальная доза при внутрижелудочном введении для Me-5 $LD_{50} = 955.0 \pm 58.3$ мг/кг, значение LD_{50} для Me3 условно принято много более 2000 мг/кг, для Me-4 лежит в диапазоне от 5 до 50 мг/кг. **Обсуждение.** Модификация молекул оловоорганических соединений в ходе направленного синтеза открывает широкие перспективы для создания противоопухолевых препаратов нового класса. В ходе экспериментального исследования выявлены закономерности взаимосвязи «структура–токсичность» органических производных олова: ведение 2,6-ди-трет-бутилфенольной группы значительно снижает токсичность по сравнению с соответствующими исходными субстанциями; метильные производные более токсичны, чем их фенильные аналоги. Соединения IV и V класса токсичности по СГС могут рассматриваться как кандидаты-лидеры для перспективных доклинических исследований в области экспериментальной онкологии. **Выводы.** К дальнейшему исследованию в качестве противоопухолевых лекарственных агентов рекомендованы субстанции Me-3 и Me-5, обладающие наибольшей безопасностью при внутрижелудочном применении.

Ключевые слова: оловоорганические соединения, острая токсичность, доклинические исследования, противоопухолевые лекарственные препараты.

Цитирование: Исследование острой пероральной токсичности оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола / Додохова М. А., Сафроненко А. В., Котиева И. М., [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 73-77. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-73-77.

Cite as: Study of acute oral toxicity of organotin compounds containing a 2,6-di-tert-butylphenol fragment / Dodokhova M. A., Safronenko A. V., Kotieva I. M., [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 73-77. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-73-77.

Рукопись поступила: 30.04.2021. Принята в печать: 11.05.2021

STUDY OF ACUTE ORAL TOXICITY OF ORGANOTIN COMPOUNDS CONTAINING A 2,6-DI-TERT-BUTYLPHENOL FRAGMENTM.A. Dodokhova¹, A.V. Safronenko¹, I.M. Kotieva¹, E.F. Komarova¹, V.G. Trepel², M.S. Alkhuseyn-Kulyaginova¹, D.B. Shpakovskiy³, E.R. Milaeva³¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation² Branch of Informational and methodological center of expertise, accounting and analysis of medical products circulation, Rostov-on-Don, Russian Federation³ M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

The aim of the study was to evaluate the safety of the use of organotin compounds containing a fragment of 2,6-di-tert-butylphenol as pharmaceutical substances when administered intragastrically to Wistar outbred rats (females). **Material and methods.** The objects of the study were three organotin compounds: ((3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) triphenyltin (Me-5), (3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate)trimethyltin (Me-4), bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenylthiolate) dimethyltin (Me-3). Acute toxicity study were performed on 106 Wistar rats (female) weighing 190-210 g by "fixed dose" and "up and down" methods according to the OECD protocols. **Results.** According to the harmonized system of hazard classification and labeling of chemical products (GHS) the studied organotin compounds should be assigned to the following toxicity classes: Me-5 — IV, Me-3 — V, Me-4 — II. Average lethal dose in intragastric administration for Me-5 is LD50 = 955.0 ± 58.3 mg/kg, the value of LD50 for Me-3 is conventionally assumed to be much more than 2000 mg/kg, for Me-4 is in the range of 5 to 50 mg/kg. **Discussion.** The modification of tin-organic molecules in the course of directed synthesis opens broad prospects for the creation of a new class of anticancer drugs. In the course of the experimental study, the regularities of the "structure-toxicity" relationship of organic tin derivatives were revealed: the introduction of the 2,6-di-tert-butylphenol group significantly reduces toxicity compared to the corresponding initial substances; methyl derivatives are more toxic than their phenyl analogues. Compounds of GHS toxicity classes IV and V can be considered as leading candidates for promising preclinical studies in the field of experimental oncology. **Conclusion.** Substances of Me-3 and Me-5, which have the highest safety for intragastric use, were recommended for further study as antitumor drug agents.

Keywords: organotin compounds, acute toxicity, preclinical studies, anticancer drugs.**ВВЕДЕНИЕ**

Поиск новых эффективных химиотерапевтических средств для лечения злокачественных новообразований — одна из важнейших задач фармакологии и медицины. В настоящее время активно ведется разработка лекарственных субстанций с противоопухолевым действием на основе органических производных металлов, среди которых большой интерес вызывают соединения олова [1-5]. Интенсивное изучение оловоорганических соединений (ООС) началось после открытия М. Гилленом в 1980-е годы их противоопухолевой активности. В 2004 году FDA был одобрен препарат олова «Пурлитин» (Rostaporfin, Sn(IV) этиопурпурин) для лечения возрастной макулярной дегенерации как фотосенсибилизатор. В настоящее время пурлитин прошел фазы II/III клинических испытаний для фотодинамической терапии метастазирующего рака молочной железы и саркомы Капоши.

В последнее время на противоопухолевую активность было протестировано большое число ООС, и многие из них проявили выраженный цитотоксический эффект по отношению к различным линиям опухолевых клеток человека [6]. Однако существенной проблемой при разработке новых кандидатов в лекарственные средства на основе ООС оказалась отмеченная в *in vivo* исследованиях высокая неспецифическая токсичность. ООС могут оказывать влияние на клетки различным образом: уменьшать проницаемость мембран и синтез фосфолипидов, накапливаться в аппарате Гольджи, митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме, ингибировать синтез ДНК, РНК, бел-

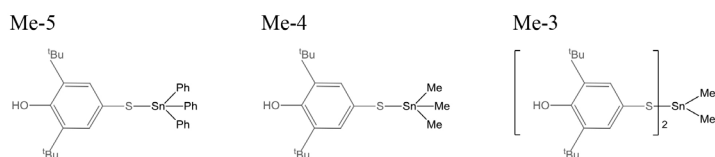
ков и окислительное фосфорилирование, влиять на уровень cAMP и Ca²⁺, влиять на пролиферацию клеток, ингибировать Na⁺, K⁺- АТФазы и активировать ферменты, участвующие в апоптозе, индуцировать продукцию активных метаболитов кислорода.

Особый интерес представляют гибридные оловоорганические соединения, содержащие протекторный антиоксидантный фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола [7-12]. Данные соединения рассматриваются как наиболее перспективные кандидаты в противоопухолевые средства, обладающие оптимальным соотношением «активность-токсичность» [8-11]. В связи с этим возникает задача доклинического исследования перспективных фармацевтических субстанций и оценка безопасности их применения.

Целью исследования явилась оценка безопасности применения в качестве фармацевтических субстанций оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, при внутрижелудочном введении аутбредным крысам линии Wistar (самки).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования явились три оловоорганических соединения: ((3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me-5), (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) триметиллолова (Me-4), бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметиллолова (Me-3) (рис.).



Структурные формулы оловоорганических соединений Me5, Me4, Me3 (обозначение радикалов: ^tBu – трет-бутил, Me – метил, Ph – фенил)

Исследование острой токсичности проведено на 106 крысах Wistar (самки) весом 190-210 г методами «фиксированной дозы» и «вверх и вниз» по протоколам OECD [13, 14]. Животные получены из разведения НИЦ «Курчатовский институт» ПЛЖ «Рапполово».

Исследования выполнялись в соответствии с международными и российскими требованиями проведения научных исследований на лабораторных животных.

После окончания срока карантинного изолирования (14 суток) животные были осмотрены на отсутствие внешних признаков заболеваний, стандартизированы по полу, возрасту и весу и рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел. Тестируемые соединения вводили однократно внутрижелудочно через зонд в виде взвеси, полученной путем суспензирования в 1%-ом водном растворе желатина, объемом не более 2 мл. Животным из контрольных групп был введен 1%-ый водный раствор желатина и вода для инъекций в аналогичных объемах.

I этап. При определении класса токсичности в предварительном и основном испытании суспензии Me-3, Me-4 и Me-5 вводили однократно внутрижелудочно в дозах 5, 50, 300 и 2000 мг/кг с интервалом 48 ч между приемом доз каждого уровня. Присвоение тестируемым субстанциям класса токсичности было произведено по Согласованной на глобальном уровне системе классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС). Дизайн исследования I этапа представлен в таблице 1.

Таблица 1
Схема введения ООС, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола, однократно, внутрижелудочно, для определения класса токсичности по СГС

Вид испытания	Доза, мг/кг	Кол-во животных		
		Me-5	Me-4	Me-3
Предварительное	5	1	1	1
	50	1	1	1
	300	1	-	1
	2000	1	-	1
	1% водный раствор желатина	1	1	1
	вода для инъекций	1	1	1
Основное	5	-	5	-
	50	-	5	-
	300	5	-	-
	2000	5	-	5
	1% водный раствор желатина	5	5	5
	вода для инъекций	5	5	5

При изучении острой токсичности тестируемых объектов в предварительном испытании протестирована начальная доза 5 мг/кг по одному животному для каждой субстанции. На протяжении периода наблюдения в течение 48 ч не отмечено гибели подопытных животных. Токсические проявления (незначительные изменения внешнего вида и поведения) наблюдались у животного, получившего субстанцию Me-4 в течение 2 ч после введения. При введении следующего уровня доз, 50 мг/кг, признаки токсичности нарастающей интенсивности были выявлены только у особи при введении Me-4. Животное подвергли эвтаназии по гуманным соображениям через 72 ч от момента введения и дальнейшее увеличение дозы для Me-4 не проводилось. Для соединений Me-3 и Me-5 признаки токсичности были слабо выраженные и полностью исчезли через 2 и 6 ч после введения. Третий уровень доз эксперимента — 300 мг/кг — не был летальным для животных, получивших субстанции Me-3 и Me-5, признаки общей токсичности были умеренной интенсивности и полностью исчезли к концу первых (Me3) и третьих (Me5) суток после введения. Для обеих субстанций протестирована следующая доза — 2000 мг/кг. Данный уровень оказался чрезвычайно токсичным для вещества Me-5, и животное было подвергнуто эвтаназии на 3 сутки. У особи, которой ввели субстанцию Me-3, токсические признаки были умеренной интенсивности и полностью исчезли к концу 8 суток. При введении контрольных растворов (1% водный раствор желатина, вода для инъекций) не было зафиксировано проявлений токсичности за весь период наблюдения.

В основной эксперимент были выбраны начальные дозы для веществ: Me-4 — 5 мг/кг, Me-5 — 300 мг/кг и Me-3 — 2000 мг/кг. Признаки интоксикации у животных были полностью идентичны по силе и продолжительности описанным в предыдущем испытании. Летальных случаев в течение 14 суток ни в одной группе не зарегистрировано.

Следующим уровнем вводимых доз явились для вещества Me-4 — 50 мг/кг, для Me-5 — 2000 мг/кг. Отмечались нарастающие по интенсивности токсические признаки у всех особей при введении данного уровня доз, в связи с чем на 3 сутки животных подвергли эвтаназии.

II этап. Оценка LD50 с доверительной вероятностью была произведена только для соединения Me-5 с применением нестандартного коэффициента интервала дозы. Нахождение расчетных значений токсических доз (LD16, LD50 LD84) производили, используя специальный статистический метод пробит-анализа по Личфилду-Уилкоксона [15].

Регистрацию изменения общего состояния животных и летальных исходов осуществляли в течение 30 мин. после введения дозы, затем периодически в течение первых 24 ч и впоследствии ежедневно, на протяжении 14 суток наблюдения. Взвешивание особей осуществлялось перед введением, а также на 7 и 14 сутки после введения соединений. Эвтаназия проведена декапитацией на гильотине.

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России (Протокол № 10/20 от 28.05.2020г).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты I этапа исследования. Средняя доза вещества, вызывающая гибель половины животных испытываемой группы (LD_{50}), для Ме-3 значительно более 2000 мг/кг, что позволяет отнести это соединение к V классу токсичности; для Ме-5, классифицированного как соединение IV класса токсичности, LD_{50} составило от 300 до 2000 мг/кг, наибольшую токсичность проявило соединение Ме-4 — LD_{50} находится в пределах от 5 до 50 мг/кг, данные значения соответствуют II классу токсичности. Результаты проведения I этапа экспериментов позволили выявить фармацевтическую субстанцию для определения количественной характеристики токсичности LD_{50} , что и явилось целью второй серии экспериментов.

Результаты II этапа исследования. Вещество Ме-5 исследовали в возрастающих дозах с интервалом между дозами 100 мг/кг, начиная с дозы 550 мг/кг. При введении возрастающих доз наличие токсических признаков отмечалось во всех группах животных, однако они отличались по продолжительности. По мере пошагового увеличения вводимых доз продолжительность токсических проявлений постепенно нарастает от 3 ч в группе с начальной дозой 550 мг/кг до 168 ч в группе с дозой тестируемого вещества Ме-5 950 мг/кг. К окончанию срока наблюдения у животных, получивших дозы 850 мг/кг и 950 мг/кг, отмечены выраженные признаки интоксикации. В дозе 850 мг/кг пало 1 животное на 3 сутки, а в дозе 950 мг/кг — 2 животных на 2 сутки после введения, у выживших животных токсические признаки полностью исчезли к 10 суткам наблюдения.

Токсикометрические расчеты показали для субстанции Ме-5:

$LD_{16} = 822,3$ мг/кг; $LD_{50} = 955,0$ Мг/кг; $LD_{84} = 1096,5$ мг/кг; $LD_{100} = 1167,25$ мг/кг. После вычисления стандартной ошибки LD_{50} получаем $LD_{50} = 955,0 \pm 58,3$ мг/кг.

Для соединения Ме-3 и Ме-4 определение средние летальной дозы не проводилось, так как значение LD_{50} Ме-3 условно (в соответствии с протоколом) принято много более 2000 мг/кг, а Ме-4, относясь ко II классу токсичности, не может быть рассмотрено в качестве кандидата в противоопухолевые лекарственные средства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Токсичность оловоорганических соединений определяется несколькими химическими структурными факторами: природой заместителей R, образующего ковалентные связи «металл-углерод»; координационной доступностью атома Sn для образования связи с мишенью; относительно стабильной связью L-Sn (например, S-Sn); медленной гидролитической деструкцией [6]. Исследованные соединения Ме-3, Ме-4, Ме-5 отличаются от известных оловоорганических соединений, обладающих противоопухолевой активностью, тем, что в состав их молекул входит протекторная антиоксидантная группа 2,6-ди-трет-бутилфенола (миметика α -токофе-

рола). Данные *in vitro* исследований, полученные нами ранее с использованием электрохимического метода, ДФПГ теста, CUPRAC теста, а также при изучении перекисного окисления липидов, митохондриальных функций, свидетельствуют о том, что вещества обладают антирадикальной активностью. Антиоксидантная активность соединений Ме-3, Ме-4, Ме-5 с фенольной группой определяется способностью отрыва атома водорода от фенола и способностью участвовать в переносе электрона [7-11]. Кроме того, использование метода совместного культивирования злокачественных и условно нормальных клеток доказывает, что присутствие в молекулах соединений Sn 2,6-ди-трет-бутилфенольной группы снижает цитотоксичность по отношению к нормальным клеткам в ~1.2 раза [11].

Из таблицы 2 значений LD_{50} исследуемых соединений и их более простых аналогов [16] следует, что уровень токсичности ООС определяется как природой заместителей R, так и лиганда L, связанного с атомом олова.

Таблица 2
Значения LD_{50} для органических соединений олова при внутривенном введении крысам

Соединения Ме-5, Ме-4, Ме-3 и их аналоги	Название	LD_{50} , мг/кг
	дихлорид диметиллолова	237
	бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметиллолова (Ме-3)	> 2000
	ацетат триметиллолова	9
	(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) триметиллолова (Ме-4)	5-50
	ацетат трифениллолова	125-150
	(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифениллолова (Ме-5)	954

Примечание: обозначение радикалов: Ac — ацетил, tBu — трет-бутил, Me — метил, Ph — фенил.

Метильные производные более токсичны, чем их фенильные аналоги, причем число метильных групп также сказывается на токсичности: наличие трех метильных групп обуславливает существенно более высокую токсичность, чем в случае двух метильных групп.

Важно отметить, что во всех случаях для субстанций Ме-3, Ме-4, Ме-5, содержащих антиоксидантную 2,6-ди-трет-бутилфенольную группу, значения LD_{50} на порядок выше, чем для соответствующих исходных оловоорганических соединений. А при наличии двух фенольных групп в молекуле токсичность снижается на 2 порядка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доклиническое изучение острой токсичности оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола — Ме-5 (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова, Ме-3 (бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат)диметилолова) и Ме-4 (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) триметилолова при внутрижелудочном введении крысам позволило выявить класс опасности данных химических субстанций. Согласно гармонизированной системе классификации опасности и маркировки химической продукции (СГС) исследованные оловоорганические соединения следует отнести к следующим классам токсичности: Ме-5 — IV, Ме-3 — V, Ме-4 — II. Доклиническое изучение острой токсичности Ме-5 позволило выявить среднюю летальную дозу LD50 = 955.0 ± 58.3 мг/кг.

Рекомендованы к дальнейшему исследованию в качестве противоопухолевых лекарственных агентов субстанции Ме-3 и Ме-5, обладающие наибольшей безопасностью при внутрижелудочном применении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anti-cancer activity of di- and tri-organotin(IV) compounds with D-(+)-Galacturonic acid on human tumor cells / A. Attanzio, M. Ippolito, M. A. Girasolo [et al.] // *Inorg Biochem.* – 2018. – Vol. 188. – P. 102-112. – Doi: 10.1016 / j.inorgbio.2018.04.006.
2. Structure-activity relationships of new Organotin(IV) anticancer agents and their cytotoxicity profile on HL-60, MCF-7 and HeLa human cancer cell lines / H. Ullah, V. Previtali, H. B. Mihigo [et al.] // *Eur J Med Chem.* – 2019. – Vol. 181. – P. 111544. – Doi: 10.1016 / j.ejmech.2019.07.047.
3. Cytotoxic Activity of Organotin(IV) Derivatives with Triazolopyrimidine Containing Exocyclic Oxygen Atoms / A. Attanzio, S. D'Agostino, R. Busà [et al.] // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25 (4). – P. E859. – Doi: 10.3390 / molecules25040859.
4. Gielen, M. Organotin Compounds: From Kinetics to Stereochemistry and Antitumor Activities / M. Gielen, M. Biesemans, R. Willem // *Appl Organomet Chem.* – 2005. – Vol. 19 (4). – P. 440-450. – Doi: 10.1002/aoc.771.
5. Tin Chemistry Fundamentals, Frontiers, and Applications / A. G. Davies, M. Gielen, K. H. Pannell, E. R. T. Tiekink // Wiley. – 2008. – 752 p.
6. Anti-proliferative and antitumor activity of organotin(IV) compounds. An overview of the last decade and future perspectives / C. N. Banti, S. K. Hadjikakou, T. Sismanoglu, N. Hadjilias [et al.] // *J Inorg Biochem.* – 2019. – Vol. 194. – P. 114-152. – Doi: 10.1016 / j.jinorgbio.2019.02.003.
7. Antioxidative vs cytotoxic activities of organotin complexes bearing 2,6-di-tert-butylphenol moieties / T. A. Antonenko, D. B. Shpakovsky, M. A. Vorobyov [et al.] // *Appl Organomet Chem.* – 2018. – Vol. 32 (7). – P. e4381. – Doi: 10.1002/aoc.4381.
8. Synthesis, antiradical activity and in vitro cytotoxicity of novel organotin complexes based on 2,6-di-tert-butyl-4-mercaptophenol / D. B. Shpakovsky, C. N. Banti, E. M. Mukhatova [et al.] // *Dalton Trans.* – 2014. – Vol. 43 (18). – P. 6880-90. – Doi: 10.1039 / c3dt53469c.
9. Some insight into the mode of cytotoxic action of organotin compounds with protective 2,6-di-tert-butylphenol fragments / E. R. Milaeva, D. B. Shpakovsky, Y. A. Gracheva [et al.] // *J Organomet Chem.* – 2015. – Vol. 782. – P. 96-102. – Doi: 10.1016/j.jorganchem.2014.12.013.
10. Milaeva, E. R. Hybrid metal complexes with opposed biological modes of action – promising selective drug candidates / E. R. Milaeva, V. Yu. Tyurin // *Pure and Applied Chemistry.* – 2017. – Vol. 89 (8). – P. 1065-1088. – Doi: 10.1515/pac-2016-1130.
11. Novel selective anticancer agents based on Sn and Au complexes. Mini-review / E. R. Milaeva, D. B. Shpakovsky, Yu. A. Gracheva [et al.] // *Pure and Applied Chemistry.* – 2020. – Vol. 92 (8). – P. 1201-1216. – Doi: 10.1515/pac-2019-1209.
12. Protective effect of meso-tetrakis-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) porphyrin on the in vivo impact of trimethyltin chloride on the antioxidative defense system / E. R. Milaeva, V. Yu. Tyurin, Y. A. Gracheva [et al.] // *Bioinorg Chem Appl.* – 2006. – Vol. 2006. – P. 64927. – Doi: 10.1155 / BCA / 2006/64927.
13. OECD Guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure No. 420. OECD Publishing, Paris, 2001.
14. OECD, Test No. 425: Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, 2008. – Doi: 10.1787/9789264071049-en.
15. Прозоровский, В. Б. Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз и концентраций биологически активных веществ / Общество духовной и психической культуры. – Байкальск, 1994. – 46 с. [Prozorovskiy, V. B. Practical guide for the accelerated determination of the average effective doses and concentrations of biologically active substances / Obshchestvo dukhovnoy i psikhicheskoy kul'tury. – Baykal'sk, 1994. – 46 (in Russ.)].
16. Ширяев, В. И. Оловоорганические соединения как инсектоакарициды // *Агрохимия.* – 2010. – № 3. – С. 83-94 [Shiryayev, V. I. Organotin compounds as insectoacaricides / *Agrokhimiya.* – 2010. – № 3. – P. 83-94 (in Russ.)].

Сведения об авторах

Додохова Маргарита Авдеевна, к.м.н., доцент
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0003-3104-827X.
Email: dodokhova@mail.ru

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0003-4625-6186

Котиева Инга Мовлиевна, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0002-2796-9466

Комарова Екатерина Федоровна, д.б.н.
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0002-7553-6550

Трепель Вартан Григорьевич, к.м.н.
Филиал ФГБУ ИМЦЭУАОСМП Росздравнадзора,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0003-0933-6363

Алхусейн-Кулягинова Маргарита Стефановна
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия
ORCID: 0000-0001-5123-5289

Шпаковский Дмитрий Борисович, к.х.н.
ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова,
г. Москва, Россия
ORCID: 0000-0002-7824-3382

Милаева Елена Рудольфовна, д.х.н., профессор
ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова,
г. Москва, Россия
ORCID: 0000-0002-5489-3866

Information about the authors

Margarita A. Dodokhova, MD, Associate Professor
Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0003-3104-827X.
Email: dodokhova@mail.ru

Andrey V. Safronenko, PhD, Professor
Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0003-4625-6186

Inga M. Kotieva, PhD, Professor
Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0002-2796-9466

Ekaterina F. Komarova, Ph.D. in biology
Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0002-7553-6550

Vartan G. Trepel Трепель, MD
Branch of Informational and methodological center of
expertise, accounting and analysis of medical products
circulation, Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0003-0933-6363

Margarita S. Alkhuseyn-Kulyaginova
Rostov State Medical University,
Rostov-on-Don, Russia
ORCID: 0000-0001-5123-5289

Dmitriy B. Shpakovskiy, Candidate of Chemical Sciences
M.V. Lomonosov Moscow State University, M
oscow, Russia
ORCID: 0000-0002-7824-3382

Elena R. Milaeva, Ph.D. in chemistry, Professor
M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
ORCID: 0000-0002-5489-3866

Оригинальная статья

@ Чернавский А.Ф., Болтасев И.Н., Гаркушева Л.А., 2021

УДК: 614.2

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-78-84

РЕСУРСНЫЙ ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ КАДРОВОЙ ПОЛИТИКИ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

А.Ф. Чернавский¹, И.Н. Болтасев², Л.А. Гаркушева^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

² ГАУЗ СО «Серовская городская больница», г. Серов, Российская Федерация

Цель работы — анализ современной научной литературы по ресурсному подходу к определению кадровой политики в медицинских организациях, анализ системы управления персоналом, кадровой политики в конкретно взятой медицинской организации, обоснование определения «кадровая политика — это управление персоналом, проводимое с учетом уровней организационно-экономического, социально-психологического (хьюманизинг), правового, технического (5S, бережливое производство, медицинская организация нового типа), тренинго-педагогического (наставничество) в совокупности и взаимосвязи при определяющей роли социально-экономических факторов окружающего социума».

Материалы и методы. Предмет исследования — кадровая политика в медицинском учреждении на примере ГАУЗ СО «Серовская городская больница», использующая определенные ресурсы для формирования ее уровней. В проведенном исследовании использованы следующие методы: анализ, классификация, синтез научной теоретической литературы по проблеме исследования; анализ документов, связанных с деятельностью медицинского учреждения, сравнение, социально-психологическое тестирование состояния ряда психических и психофизиологических функций медицинских работников в условиях профессиональной среды. **Результаты и обсуждение.** Уточнено определение «кадровой политики» в медицинской организации с учетом системного и ресурсного подхода. Разработаны рекомендации по проведению кадровой политики в Серовской городской больнице в период организационных изменений и проведения профилактических мероприятий по предупреждению распространения COVID-19. **Заключение.** Использование системного подхода при формировании кадровой политики с учетом предложенных нами организационно-экономического, социально-психологического, правового, технического, тренинго-педагогического уровней в совокупности и взаимосвязи, при определяющей роли социально-экономических факторов, позволяет решать важнейшие вопросы устойчивого функционирования медицинского учреждения в период организационных изменений и проведения профилактических мероприятий по предупреждению распространения COVID-19.

Ключевые слова: организация здравоохранения, ресурсный подход, кадровая политика, организационная психология, организационная культура, управление кадровыми процессами.

Цитирование: Чернавский, А. Ф. Ресурсный подход к определению кадровой политики в медицинских организациях / А. Ф. Чернавский, И. Н. Болтасев, Л. А. Гаркушева // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 78-84. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-78-84.

Cite as: Chernavsky, A. F. Resource-based approach to defining human resource policy in medical organizations / A. F. Chernavsky, I. N. Boltasev, L. A. Garkusheva // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 78-84. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-78-84.

Рукопись поступила: 08.04.2021. Принята в печать: 14.05.2021

RESOURCE-BASED APPROACH TO DEFINING HUMAN RESOURCE POLICY IN MEDICAL ORGANIZATIONS

A.F. Chernavsky ¹, I.N. Boltasev ², L.A. Garkusheva ^{1,2}

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Serov City Hospital, Serov, Russian Federation

Purpose of work — analysis of modern scientific literature on the resource approach to the definition of personnel policy in medical organizations, analysis of personnel management system, personnel policy in a particular medical organization, justification of definition: "Personnel policy is personnel management, which is carried out taking into account the levels of organizational and economic, socio-psychological (humanizing), legal, technical (5S, lean production, medical organization of a new type), training and pedagogical (mentoring) in combination and interrelation with the determining role of socioeconomic factors of the surrounding society".

Materials and methods. The subject of the study — personnel policy in a medical institution on the example of the State Autonomous Institution «Serov City Hospital», using certain resources for the formation of its levels. The following methods were used in the study: analysis, classification, synthesis of scientific theoretical literature on the problem of research; analysis of documents related to the activities of a medical institution, comparison, socio-psychological testing of a number of mental and psychophysiological functions of medical workers in the professional environment. **Results and discussion.** The definition of "personnel policy" in a medical organization is clarified, taking into account the systematic and resource-based approach. Recommendations on the implementation of personnel policy in Serov City Hospital during the period of organizational changes and preventive measures to prevent the spread of COVID-19 were developed. **Conclusion.** The use of a systematic approach in the formation of personnel policy, taking into account the organizational and economic, socio-psychological, legal, technical, training and educational levels proposed by us in the aggregate and interrelation, with the determining role of socio-economic factors, allows to solve the most important issues of sustainable functioning of the medical institution in the period of organizational changes and preventive measures to prevent the spread of COVID-19.

Keywords: health care organization, resource approach, human resources policy, organizational psychology, organizational culture, human resources management.

ВВЕДЕНИЕ

Кадровая политика как основа управленческих процессов в медицинской организации прежде всего обусловлена необходимостью научного изучения проблемы определения «кадровой политики» с точки зрения организационных, социально-экономических, психологических условий развития организационной культуры в медицинском учреждении, с целью оптимизации социально-психологического климата в современных условиях, учитывая возможность возникновения ограничительных мероприятий (как в период COVID-19). Кадровая политика, влияя на организационную и корпоративную культуру медицинского учреждения, наравне с материальными активами медицинской организации вносит значительный вклад в экономическую жизнеспособность медицинской организации.

Проблема кадровой политики и системы управления персоналом лечебно-профилактического учреждения в условиях реформирования российского здравоохранения неоднократно исследовалась в работах А.Б. Блохина, О.А. Бобович, Ю.П. Бойко, Н.О. Бордовской и других авторов [1, 2, 3, 4], но работ, посвященных именно кадровой политике учреждений здравоохранения, крайне мало.

Дано множество толкований определения понятия «кадровая политика». Так, А.В. Крушельницкая и Д.П. Мельничук считают, что «кадровая политика — это совокупность принципов, методов, форм организационного механизма по форми-

рованию, воспроизведению, развитию и использованию персонала, создание оптимальных условий труда, его мотивации и стимулирования» [5]. Е.В. Маслов в своих работах характеризует кадровую политику как «главное направление в работе с кадрами, набор принципов, реализуемых кадровой службой предприятия» [6]. В своих работах А.К. Саакян утверждает, что «... кадровая политика — система целей, принципов и форм, методов и критериев работы с кадрами, причем распространяется это положение на весь коллектив занятых, в рамках которого осуществляется управление» [7].

«Википедия» определяет кадровую политику как совокупность целей и принципов, которые определяют направление и содержание работы с персоналом. Через кадровую политику осуществляется реализация целей и задач управления человеческими ресурсами, поэтому ее считают ядром системы работы с человеческими ресурсами. Кадровая политика формируется руководством организации, реализуется кадровой службой в процессе выполнения ее работниками своих функций. Она находит свое отражение в следующих нормативных документах: «Правила внутреннего распорядка», «Коллективный договор» [8].

С точки зрения менеджмента и социологии, кадровая политика организации — это сформулированные (устно или письменно) руководством организации видение, принципы, приоритеты, нормы, правила поведения в отношении кадров, обязательные для всех участников процесса управления персоналом для достижения стоящих

перед организацией стратегических целей с учетом постоянно изменяющихся внутриорганизационных условий и требований внешней среды [9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Теоретико-методологическую основу исследования составили основополагающие положения и принципы основных теорий и концепций, социального менеджмента, государственного и муниципального управления, социологии организаций и процессов, а также экономики, психологии, педагогики, представляющие особую значимость для изучения социально-психологических проблем развития и реализации кадрового потенциала ГАУЗ СО «Серовская городская больница».

В ходе исследования были использованы междисциплинарный, системный, сравнительный и структурно-функциональный подходы. Так, междисциплинарный подход позволил привлечь и использовать для обоснования сформулированных в статье теоретических положений и выводов результаты фундаментальных и прикладных исследований.

Системный подход способствовал рассмотрению проблемы в контексте формирующегося нового института местного самоуправления, а также дал возможность проанализировать состояние кадрового потенциала Серовской городской больницы в общей системе государственной кадровой политики и раскрыть его особенности.

Структурно-функциональный анализ был направлен на рассмотрение кадрового обеспечения Серовской городской больницы как целостного, многофункционального механизма, на выявление и описание его особенностей, противоречий и тенденций. А сравнительный подход дал возможность исследовать содержание и особенности реализуемой современной кадровой политики в Серовской городской больнице с позиций общего и особенного, части и целого.

Среди методов изучения эмпирических данных применялись вторичный анализ статистических и социологических данных, анализ документов, анкетирование, опрос экспертов, включенное наблюдение.

Эмпирической базой стала медицинская организация ГАУЗ СО «Серовская городская больница».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что кадровая политика не может быть застывшим образованием, она меняется вместе с организационными изменениями, со всем российским законодательством и обществом, зависит во многом от социальных вызовов и массмедиа. Система управления кадрами в Серовской городской больнице в настоящее время претерпевает радикальные преобразования. Это объясняется и изменением в подготовке кадров в учебных заведениях, к нам приходят молодые специалисты, имея в основном теоретические знания и компетенции, но у них полностью отсутствуют необходимые практические навыки как в профессионально медицинской сфере, так и навыки коммуникации, психологического взаимодействия с коллегами и пациентами. Изменение подходов к последипломному образованию приводит к оттоку специалистов со стажем работы 30 лет и более, большая часть из которых не справляется с современными нагрузками, цифровизацией здравоохранения. Отсутствие вовлеченности, неготовность самих работников к

организационным изменениям пришли в противоречие с требованиями развития производственных сил и трудовых ресурсов организации [10-14].

Как показало наше исследование, в Серовской городской больнице преобладает ролевой тип организационной культуры, отличающийся жестким распределением ролей и функциональных обязанностей сотрудников и специализацией подразделений (отделений). Подразделения больницы действуют на основе жестко регламентированных систем правил, норм, процедур и стандартов деятельности, следование которым может способствовать развитию результативности.

Основа кадровой политики в медицинской организации — это управление персоналом. Исследование литературных источников в процессе нашего исследования показало, что можно найти примеры разной трактовки представления о кадровой политике. В работах зарубежных и отечественных экономистов представлено множество определений данного понятия [15-23].

В ходе теоретического этапа проведен анализ, классификация, синтез научной литературы и дано уточнение определения кадровой политики для медицинских организаций (табл.).

Основа кадровой политики в Серовской городской больнице — ресурсы: финансы, технологии, информация, люди. В настоящее время научные исследования, проводимые в нашей стране и за рубежом, показали, что основным, а часто и критическим для реализации задач, стоящим перед практическим здравоохранением ресурсом, являются люди, человеческий капитал. Особенно видно это стало при проведении ограничительных мероприятий в период новой коронавирусной инфекции COVID 19 [24, 25, 26].

В ходе исследования мы объединили два понятия «организационный» и «экономический» в один уровень, так как они неразрывно связаны между собой. Опыт работы в системах «бережливого производства» и «новой модели медицинской организации» показал, что без экономического обоснования никакие организационные изменения в медицинской организации успешными быть не могут [27, 28].

Одной из немаловажных проблем, вышедших на передний план в Серовской городской больнице в 2020-2021 годах, стал профессиональный стресс. Это многогранное явление, проявляющееся в виде эмоционального выгорания с последующим переходом на уровень психологических, соматических реакций организма и социальных явлений, сначала на тяжелые ситуации в деятельности медицинской организации, а затем на любые раздражители. Влияние профессионального стресса на социальные детерминанты здоровья и качество жизни пациента и персонала медицинской организации является актуальной проблемой, которую следует решать для улучшения качества жизни персонала медицинской организации [29, 30, 31].

Медицинские учреждения с точки зрения кадрового управления входят в число наиболее сложных типов учреждений. Они должны не только осуществлять диагностику и лечение пациентов, решать административно-хозяйственные задачи, отвечать различным нормативам противопожарной безопасности и санитарно-эпидемиологическим требованиям, но и предоставлять комфортные условия для пациентов, персонала и медицинских работников, что не может быть

Таблица

Определение понятия «кадровая политика»

Источник литературы	Предложенные формулировки
Галенко В.П. с соавт., 1994 [15]	Кадровая политика — это комплекс взаимосвязанных экономических, организационных и социально-психологических методов, обеспечивающих эффективность трудовой деятельности и конкурентоспособности предприятия.
Шекшня С.В., 2002 [16]	Кадровая политика — это обеспечение организации необходимым числом работников, выполняющих требуемые производственные функции. Эффективность управления персоналом определяется степенью реализации общих целей организации.
Маслов Е.В., 1999 [6]	Кадровая политика — это комплекс взаимосвязанных экономических, организационных и социально-психологических методов, обеспечивающих эффективность трудовой деятельности и конкурентоспособность предприятий.
Спивак В.А., 2000 [17]	Кадровая политика — это наука управления ведущим фактором производства.
Грехем Х.Т., Беннетт Р., 2003 [18]	Кадровая политика — это часть менеджмента, касающаяся работающих сотрудников и их взаимоотношений в рамках предприятия.
Иванцевич Дж., Лобанов А.А., 2006 [19]	Кадровая политика — деятельность, выполняемая на предприятиях, способствующая наиболее эффективному использованию людей (работников) для достижения организационных и личных целей
Маклаков А.Г., 2008 [20]	Кадровая политика — это комплексная прикладная наука об организационно-экономических, административно-управленческих, технологических, правовых, групповых и личностных факторах, способах и методах воздействия на персонал предприятия для повышения эффективности в достижении целей организации
Чернавский А.Ф., 2019 [27]	Кадровая политика — это управление персоналом, проводимое с учетом предложенных уровней организационно-экономического, социально-психологического (humanizing), правового, технического (5S, бережливое производство, медицинская организация нового типа), тренинго-педагогического (наставничество) в совокупности и взаимосвязи при определяющей роли социально-экономических факторов окружающего социума.

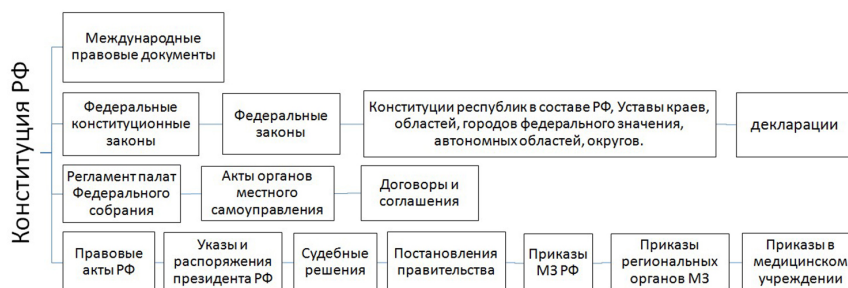


Рис. 1. Иерархия источников права в едичине

решено только методами бережливого производства [32, 33]. При интерьерных решениях в лечебных кабинетах необходимо учитывать не только эргономику рабочей зоны, что предлагает бережливое производство, но и психологический комфорт для медицинских работников, что с успехом реализуется в травматологическом отделении Серовской городской больницы. Перечислим направления нашей деятельности при проведении исследования.

Хьюмонайзинг, с нашей точки зрения, — это концепция, направленная на снижение тревоги, стресса и психологического дискомфорта у пациентов как от пребывания в медицинском учреждении, так и от процесса лечения. Необходимо понимание со стороны персонала медицинской организации, что качество лечения и качество жизни пациента зависит, прежде всего, от лучшей адаптации к условиям больницы и понимания па-

циентом назначенного ему лечения.

Правовой уровень кадровой политики является основополагающим в деятельности медицинской организации и во взаимоотношениях как внутри коллектива, так с окружающим социумом. Актуальность знаний в области медицинского права при реализации кадровой политики сейчас особенно высока, законы предъявляют новые требования к участникам процесса оказания медицинской помощи, причем, зачастую, эти требования лежат вне плоскости медицинских знаний. Следовательно, даже рядовой персонал и медицинский работник должен если не досконально владеть тонкостями того или иного нормативно-правового документа, то хотя бы знать, в каком документе искать ту или иную информацию. Опыт показывает, что при попытке самостоятельного изучения основ медицинского права могут быть упущены важные моменты, изложенные в так называемых подзаконных нормативно-правовых актах. Для того чтобы избежать такого рода ошибок, нами проведена классификация нормативно-правовых актов, регулирующих работу ГАУЗ СО «Серовская городская больница».

Правовой уровень является сложным для восприятия персоналом больницы, и работа с правовой составляющей требует специальных познаний. Задача кадровой политики — знакомить персонал и медицинских работников с основными требованиями законодательства,

осуществлять нормативно-правовую поддержку работы учреждения и правовое сопровождение медицинской деятельности.

Технический уровень кадровой политики Серовской городской больницы — это комплекс мероприятий, направленный на гарантию безопасной и эффективной эксплуатации медицинской и немедицинской техники и изделий. Нормативная и инженерная поддержка на всех этапах жизненного цикла, начиная с поставок и заканчивая их списанием и утилизацией. Организация процессов в медицинском учреждении с применением систем ТРМ, визуального менеджмента, стандартных операционных процессов (СОП, СОК), картирования, встроенного качества, организации мест 5S (система организации и рационализации рабочего места), кайдзен (системы взаимосвязанных действий, приводящей к повышению качества

процесса управления организацией), канбан (системы организации производства и снабжения). Данное направление достаточно изучено, доказана эффективность применения данных технологий в медицинской организации [34, 35, 36].

За 2020-2021 годы в Серовской городской больнице с опорой на тренингово-педагогический ресурс сформирован комплекс образовательных интерактивных классов, основанных на информационно-телекоммуникационных технологиях, включающий видеолекции, вебинары, дистанционные учебные курсы, размещение учебных материалов на Web-сайтах, обмен данными между тьюторами и обучаемыми по электронной почте, дистанционное тестирование.

К числу социально-экономических факторов в своем исследовании мы отнесли следующие: состояние бытовых условий оказания медицинской помощи (обеспеченность горячим водоснабжением), качество медицинской помощи (численность врачей), уровень социальной напряженности (удовлетворенность работой), уровень демографической нагрузки (доля пенсионеров). Социально-экономические факторы позволяют решить важнейшие вопросы устойчивого функционирования медицинского учреждения в период организационных изменений и ограничительных мероприятий.

Исходя из данных, полученных при нашем исследовании, сформирована структура кадровой политики в исследуемой медицинской организации (рис. 2).

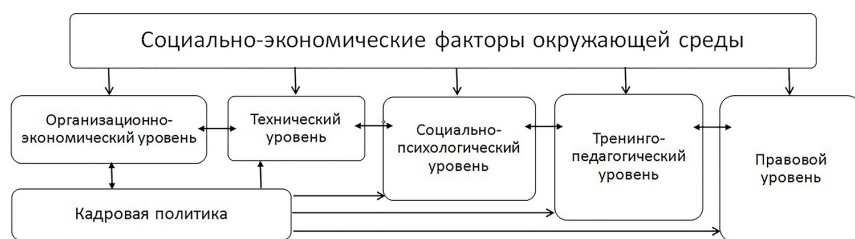


Рис. 2. Кадровая политика ГАУЗ СО «Серовская городская больница»

С учетом полученных результатов при проведении социально-психологического исследования кадровой ситуации в больнице предложены следующие рекомендации:

1. Сочетать в управлении персоналом инструменты превентивной и активной политики.
2. Проводить постоянный мониторинг ситуации с составлением прогнозов в отношении развития ситуации, начиная с уровня заведующих подразделениями, в различных подразделениях больницы.
3. В соответствии с изменениями в социуме формировать стратегические задачи работы больницы.
4. Осуществлять своевременное и полное информирование работников о задачах и направлениях принципов взаимодействия с коллективом, получение обратной связи.
5. Не реже одного раза в квартал проводить анализ имеющихся материальных ресурсов, которые могут быть сосредоточены на реализации целей системы управления персоналом.
6. Проводить апробацию методик распределения финансов и процедур стимулирования сотрудников до внедрения в отдельно взятом подразделении.

7. Не реже одного раза в полугодие проводить обучение персонала с целью повышения уровня компетенций.

8. Проводить не реже одного раза в полугодие исследование соответствия намеченных мероприятий кадровой политики основным направлениям развития организации, определение проблемных участков и оценку потенциала кадровых ресурсов.

Основными направлениями кадровой политики с учетом рекомендаций по результатам проведенного нами исследования в ГАУЗ СО «Серовская городская больница» стало:

- устранение дублирования функций между подразделениями;
- перераспределение функций внутри подразделений учреждения и между подразделениями в период ограничительных мероприятий;
- преобразование структуры врачебных кадров в период ограничительных мероприятий;
- усиление позиций среднего медперсонала на всех уровнях медицинского обслуживания;
- модернизация рабочих мест, повышение технической оснащенности и безопасности труда;
- тренингово-педагогическое обучение медицинского и немедицинского персонала в условиях ограничительных мероприятий в период COVID-19;
- обучение правовой грамотности работников как в профессиональной, так и в экономической сферах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кадровая политика медицинской организации представляет собой сложное, многоуровневое явление, относящееся к социально-психологическому явлению. Кадровая политика влияет на организацию пространства социальных взаимодействий внутри организации между ее руководством, персоналом и

внешней средой. Характер этих взаимодействий и их эффективность зависят от содержания и структуры ценностной системы, которая выступает идейной основой кадровой политики медицинского учреждения. Кадровая политика призвана обеспечивать адаптацию медицинской организации к требованиям социальной среды и повышать интеграцию элементов внутри системы.

Проведенное нами исследование в ГАУЗ СО «Серовская городская больница» доказало, что кадровая политика в лечебном учреждении обеспечивает непрерывное обучение и развитие медицинских и немедицинских кадров на основе применения новых методов и технологий, активно использует в своей работе тренингово-педагогическое обучение.

При управлении человеческими ресурсами ГАУЗ СО «Серовская городская больница» немаловажна разработка «прозрачной» системы мотивации. Мотивация персонала, материальное и моральное стимулирование позволяют руководителям в наиболее трудные моменты сохранить кадры своего учреждения.

Конечная цель кадровой политики в ГАУЗ СО «Серовская городская больница» — удовлетворение текущих и ожидаемых потребностей медицинских и немедицинских работников медицинской

организации, населения в медицинской помощи с учетом климатогеографических особенностей тех или иных территорий, демографической ситуации, потребностей общества в улучшении здоровья, финансовой доступности медицинской помощи и полноты охвата разных слоев и групп населения медицинскими мероприятиями.

Наше определение кадровой политики — это управление персоналом, проводимое с учетом

уровней организационно-экономического, социально-психологического (хьюманизинг), правового, технического (5S, бережливое производство, медицинская организация нового типа), тренинго-педагогического (наставничество) в совокупности и взаимосвязи при определяющей роли социально-экономических факторов окружающего социума — обосновано.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блохин, А. Б. К проблеме эффективности управления лечебно-профилактическими учреждениями // Здравоохранение РФ. – 2005. – С.24-27.
2. Бобович, О. А. Оценка эффективности работы службы персонала: первые шаги // Справочник по управлению персоналом. – 2003. – № 12. – С. 64-66.
3. Бойко, Ю. П. Применение гибридной модели мотивации для управления персоналом медицинских учреждений / Ю. П. Бойко, М. Е. Пушин, А. М. Лукашев // Управление персоналом. – 2005. – С. 38-41.
4. Бордовская, Н. О. Построение службы персонала. Практический инструмент / Н. О. Бордовская, И. О. Федорова // Справочник по управлению персоналом. – 2005. – № 11. – С. 8-15.
5. Крушельницкая, О. В. Управление персоналом: учебное пособие / О. В. Крушельницкая, Д. П. Мельничук. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Кондор, – 2015. – 308 с.
6. Маслов, Е. В. Управление персоналом предприятия: Учебное пособие / Под ред. П. В. Шеметова. – М.: ИНФРА-М, 1999. – 312 с.
7. Управление персоналом в организации: Учеб. пособие для студентов вузов / А. К. Саакян, Г. Г. Зайцев, Н. В. Лашманова, Н. В. Дягилева. – СПб. [и др.]: Питер, 2001. – 174, [1] с.
8. https://ru.wikipedia.org/wiki/Кадровая_политика (дата обращения 13.02.2021 г.).
9. Пархимчик, Е. П. Кадровая политика организации: учеб. пособие / Е. П. Пархимчик. – Минск: ГИУСТ БГУ, 2011. – 128 с.
10. Выявление проблемных зон и определение путей оптимизации процессов при организации работы регистратуры муниципальной стоматологической поликлиники при внедрении методов «бережливого производства» / И. В. Русакова, А. Ф. Чернавский, В. И. Петрова, С. М. Зиньковская // Проблемы стоматологии. – 2018. – № 14 (1). – С. 110-115.
11. Организационно-психологические факторы формирования стресс-толерантности в профессиональной деятельности врачей стоматологов / Э. М. Зарипова, И. А. Петров, А. Ф. Чернавский, М. А. Чернавский // Уральский медицинский журнал. – 2016. – Т. 7, № 140. – С. 68-71.
12. Эмпирическое исследование стрессоустойчивости у медицинских работников в условиях муниципального стоматологического учреждения / А. Ф. Чернавский, И. А. Петров, А. С. Гаврилова, М. А. Чернавский // Проблемы стоматологии. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 107-112.
13. Цифровизация как ресурс повышения доступности и качества медицинской помощи / А. Ф. Чернавский, Т. М. Еловинова, А. Ю. Фомин, М. А. Чернавский // Проблемы стоматологии. – 2020. – №16 (3). – С. 159-166.
14. Клинико-психологическое обоснование использования для позиционирования дентальных имплантатов хирургических шаблонов на клиническом примере МАУ «СП № 12» / А. А. Бадалян, А. Ф. Чернавский, И. А. Петров, Э. Б. Блинд // Проблемы стоматологии. – 2018. – № 2. – С. 62-67.
15. Управление персоналом и эффективность предприятий: Учеб. пособие / В. П. Галенко, О. А. Страхова, С. И. Файбушевич; Санкт-Петербург. ун-т экономики и финансов, Высш. экон. шк. – СПб.: Изд-во Санкт-Петербург. ун-та экономики и финансов, 1994. – 79 с.
16. Шекшня, С. В. Управление персоналом современной организации: Учебно-практическое пособие. – Изд. 5-е, перераб. и доп. (Серии «Библиотека журнала «Управление персоналом»). – М.: ЗАО «Бизнес-школа «Интел-Синтез», 2002. – 368 с.
17. Спивак, В. А. Организационное поведение и управление персоналом: Учебное пособие для вузов / В. А. Спивак. – Санкт-Петербург: Питер, 2000. – 416 с.
18. Грэхем, Х. Т. Управление человеческими ресурсами: Учеб. пособие для вузов / Х. Т. Грэхем, Р. Беннетт; Пер. с англ., под ред. Т. Ю. Базарова, Б. Л. Еремина. – М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2003. – 598 с.
19. Иванцевич, Дж. М. Человеческие ресурсы управления: основы управления персоналом / Дж. М. Иванцевич, А. А. Лобанов. – М.: Дело, 2006. – 453 с.
20. Маклаков, А. Г. Профессиональный психологический отбор персонала. Теория и практика: Учебник для вузов. – 2008. – 480 с.
21. Варданын, И. С. Исследование системы управления мотивации персонала / И. С. Варданын // Управление персоналом. 2005. – №15. – С. 58-63.
22. Варданын, И. С. Мотивационная система персонала / И. С. Варданын // Управление персоналом. – 2006. – №5. – С. 21-25.
23. Гагаринская, Г. П. Мотивация трудовой деятельности: учеб. пособие для вузов / Г. П. Гагаринская. – М.: Машиностроение, 2003. – 95 с.
24. Галочкин, И. Мотивы экономического поведения / И. Галочкин // Вопросы экономики. – 2004. – № 6. – С. 123-129.
25. Влияние коронавируса covid-19 на ситуацию в российском здравоохранении: аналитический доклад / В. И. Стародубов, Ф. Н. Кадыров, О. В. Обухова [и др.]. – Москва, 2020. – 45 с.
26. Мурашко М. А. Организация оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Вестник Росздравнадзора. – 2020. – № 6. – С. 6-14.
27. Чернавский, А. Ф. Руководство по снижению рисков и повышению качества при оказании стоматологической помощи в медицинских организациях в условиях муниципального образования / А. Ф. Чернавский, И. В. Русакова, А. Б. Бичун. – Екатеринбург, 2019. – 115 с. – Текст: электронный.
28. Организационное развитие детерминант профессионализма медицинских работников в условиях муниципального учреждения / И. А. Петров [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2016. – Т. 10, № 144. – С. 80-90.
29. Бодров, В. А. Психологический стресс. – М.: Пер Сэ, 2012. – 528 с.
30. Бондаренко, А. Ф. Психологическая помощь: теория и практика. – М.: Независимая фирма «Класс», 2001. – 336 с.
31. Водопьянова, Н. Е. Психодиагностика стресса. – СПб.: Питер, 2009. – 225 с.
32. Донна, Д. Применение принципов «бережливого производства» в здравоохранении / Д. Донна. – Текст: элек-

тронный. – Режим доступа: <http://www.leanforum.ru/library/5/87>.

33. ГОСТ Р 56407-2015. Бережливое производство. Основные методы и инструменты. – М. : Стандартинформ, 2015. – 19 с.

34. Возможности диаграммы Исикавы в качестве инструментария бережливого производства в здравоохранении Российской Федерации / А. А. Курмангулов, Ю. С. Решетникова, Р. Н. Багиров [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 3. – С. 37-45.

35. Давыдова, Н. С. Бережливое производство : монография. – Ижевск : изд-во Института экономики и управления ГОУВПО «УдГУ». – 2012. – 138 с.

36. Шашмурина, В. Р. «Бережливая стоматологическая поликлиника» как система коммуникации «врач-пациент» / В. Р. Шашмурина, И. Г. Исидорова, А. Б. Шашмурина // Врач-пациент: сотрудничество в решении проблем здоровья : сборник статей международной научно-практической конференции 26-27 октября. – Смоленск, 2017. – С. 140-145.

Сведения об авторах

Чернавский Александр Фридрихович, к.п.н., доцент
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
Email: docent.alex@mail.ru

Болтасев Иван Николаевич
ГАУЗ СО «Серовская городская больница»,
г. Серов, Россия
Email: ivan.boltasev@mail.ru

Гаркушева Лариса Александровна
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
ГАУЗ СО «Серовская городская больница»,
г. Серов, Россия
Email: kardapolowa.lara@yandex.ru

Information about the authors

Alexander F. Chernavsky, Ph. D., Associate Professor
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
Email: docent.alex@mail.ru

Ivan N. Boltasev
Serov City Hospital, Serov, Russia
Email: ivan.boltasev@mail.ru

Larisa A. Garkusheva
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
Serov City Hospital, Serov, Russia
Email: kardapolowa.lara@yandex.ru

Оригинальная статья

@ Москвина Е.Н., Абдрахманов А.Р., Тимерзянов М.И., Шарафутдинова А.Р., 2021

УДК: 616-002.5:340.6:303.621

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-85-89

ОЦЕНКА ОСВЕДОМЛЕННОСТИ РАБОТНИКОВ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН (БЮРО) О ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Е.Н. Москвина^{1, 2}, А.Р. Абдрахманов³, М.И. Тимерзянов^{1, 2}, А.Р. Шарафутдинова¹¹ ГАУЗ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы МЗ РТ», г. Казань, Российская Федерация² ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Москва, Российская Федерация

Введение. Высокому риску инфицирования палочкой Коха подвержены работники судебно-медицинской экспертизы. Существенными факторами риска возникновения инфекций являются высокая микробная нагрузка, повышенный травматизм, отсутствие прижизненной медицинской документации о заболевании туберкулезом у поступающих на исследование трупов. Кроме того, продолжают регистрироваться единичные случаи заражения, что требует принятия мер по совершенствованию профилактики заражения персонала. В связи с вышеизложенным существует большая потребность в исследованиях, посвященных изучению информированности персонала бюро, на основании которого будут разрабатываться профилактические мероприятия. **Цель исследования** — изучить информированность персонала бюро об основных вопросах туберкулезной инфекции, ее профилактике, способах заражения, диагностике и клинических проявлениях. **Материалы и методы.** Основным методом исследования было анонимное анкетирование 262 сотрудников бюро г. Казани Республики Татарстан. Полученные данные подсчитывались на сервисе onlinetestpad, где была размещена анкета. Результаты. Согласно результатам исследования в бюро из числа опрошенных туберкулезом переболело 12 сотрудников (4,6%). Контакт с больным туберкулезом по месту работы (обучения) отметили 43 сотрудника (16,4%). Считают, что заразиться можно от больного человека 147 респондентов (56,1%), при выполнении профессиональных обязанностей — 39 (14,9%). Некоторыми респондентами были не учтены в ответах важные моменты в профилактике возникновения и распространения туберкулеза: значительная доля работников (96 сотрудников, 36,6%) загрязненную рабочую одежду стирает дома самостоятельно, примерно столько же опрошенных (95 сотрудников, 36,3%) не считают важным замену рабочей одежды при переходе из «грязной» зоны в «чистую» и наоборот. **Обсуждение.** Положительные результаты анкетирования связаны с высокой степенью компетенции сотрудников, распространением руководств по борьбе с туберкулезом, тренингами и контролем со стороны надзорных органов. **Заключение.** На основании полученных результатов было установлено, что в бюро судебно-медицинской экспертизы сотрудники в достаточной мере проинформированы о методах специфической и неспецифической профилактики туберкулеза, а также располагают информацией о способах передачи инфекции. Однако имеет место неосведомленность определенных сотрудников в вопросах предупреждения распространения туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: туберкулез, профилактика, анкетирование, судебно-медицинская служба.

Цитирование: Оценка осведомленности работников судебно-медицинской службы Республики Татарстан (бюро) о туберкулезной инфекции / Е. Н. Москвина, А. Р. Абдрахманов, М. И. Тимерзянов, А. Р. Шарафутдинова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 85-89. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-85-89.

Cite as: Assessment of awareness of workers of the forensic medical service of the Republic of Tatarstan (bureau) about tuberculosis infection / E. N. Moskvina, A. R. Abdrakhmanov, M. I. Timerzyanov, A. R. Sharafutdinova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 85-89. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-85-89.

Рукопись поступила: 15.02.2021. Принята в печать: 27.04.2021

ASSESSMENT OF AWARENESS OF WORKERS OF THE FORENSIC MEDICAL SERVICE OF THE REPUBLIC OF TATARSTAN (BUREAU) ABOUT TUBERCULOSIS INFECTIONE.N. Moskvina^{1, 2}, A.R. Abdrakhmanov³, M.I. Timerzyanov^{1, 2}, A.R. Sharafutdinova¹¹ Republican Bureau of forensic medical examination, Tatarstan Republic, Russian Federation² Kazan Federal University, Tatarstan Republic, Russian Federation³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Introduction. Forensic workers are at high risk of contracting Koch's bacillus infection. Significant risk factors for infections are a high microbial load, increased traumatism, and the absence of lifetime medical records of tuberculosis in cadavers admitted for examination. In addition, sporadic cases of infection continue to be reported, necessitating measures to improve the prevention of personnel infection. In view of the above, there is a great need for research into the awareness of bureau personnel, on the basis of which preventive measures will be developed. **Purpose of the study** — to examine the awareness of bureau personnel about the main issues of tuberculosis infection, its prevention, ways of infection, diagnosis, and clinical manifestations. **Materials and methods.** The main method of research was an anonymous questionnaire survey of 262 employees of the Kazan bureau of the Republic of Tatarstan. The obtained data were counted on the service onlinetestpad, where the questionnaire was posted. **Results.** According to the results of the study, 12 employees (4.6%) out of those interviewed in the bureau had tuberculosis. Forty-three employees (16.4%) reported contact with a sick person at their place of work (training). A total of 147 respondents (56.1%) think that it is possible to get infected by a sick person; 39 respondents (14.9%) think that it is possible to get infected while doing professional duties. Some respondents did not consider important aspects in preventing the formation and spread of TB: a significant part of workers (96 workers, 36.6%) wash dirty work clothes at home by themselves and about the same number of respondents (95 workers, 36.3%) do not consider it important to change work clothes when moving from a "dirty" zone to a "clean" one and vice versa. **Discussion.** Positive results of the questionnaire were associated with a high degree of competence of the staff, dissemination of TB guidelines, training, and supervision by supervisory authorities. **Conclusion.** Based on the results, it was found that staff at the Bureau of Forensic Medicine are sufficiently informed about methods of specific and non-specific prevention of tuberculosis and have information about the modes of transmission. However, there is a lack of awareness among certain staff members on how to prevent the spread of tuberculosis infection.

Keywords: tuberculosis, prevention, survey, forensic medical service.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез остается одной из десяти главных причин смерти в мире. Согласно оценкам, в 2018 году в мире туберкулезом заболело 10 млн человек, этот показатель в последнее время остается на сравнительно стабильном уровне [1, 2]. Высокому риску инфицирования палочкой Коха подвержены работники здравоохранения [3, 4, 5], в частности, персонал судебно-медицинской экспертизы. Это обусловлено, прежде всего, тем, что нередко распространенные формы туберкулеза верифицируются впервые на аутопсии или незадолго до наступления смерти [6]. Существенными факторами риска возникновения инфекций являются высокая микробная нагрузка в секционном зале, повышенный травматизм при исследовании трупа, многократное превышение оптимального количества исследуемых в год трупов и отсутствие прижизненной медицинской документации о заболевании туберкулезом у поступающих на исследование трупов [7, 8]. Кроме того, имеется высокий риск опасности заражения инфекционными заболеваниями не только персонала, непосредственно связанного с трупами, но также и работников других структурных подразделений бюро судебно-медицинской экспертизы, производящих различные исследования объектов, взятых из тех же трупов и объектов, являющихся вещественными доказательствами.

По данным бюро, за последние шесть лет туберкулез выявлен у четырех сотрудников. В 2014 г. заболело два сотрудника, среди них один — заведующий отделением, в 2015 г. туберкулез выявлен у врача-эксперта отдела сложных экспертиз и санитара отдела экспертизы трупов. Таким образом, среди сотрудников службы судебно-медицинской экспертизы продолжают регистрироваться единичные случаи заражения, что требует принятия мер по совершенствованию профилактики заражения персонала. В связи с вышеизложенным существует большая потребность в исследованиях, посвященных изучению информированности персонала бюро, на основании которого будут разрабатываться профилактические мероприятия [9].

Цель исследования — изучить информированность персонала бюро об основных вопросах туберкулезной инфекции, ее профилактике, способах заражения, диагностике и клинических проявлениях.

Научной новизной данного исследования является получение новых данных об уровне осведомленности сотрудников судебно-медицинской службы в вопросах инфекционной безопасности по туберкулезу, что позволит выявить недостатки в организационной системе подготовки работников к трудовой деятельности в современных эпидемиологических условиях. Полученные сведения способствуют более широкому анализу эпидемиологической ситуации с целью усовершенствования

вания мероприятий, направленных на предотвращение заражения сотрудников туберкулезом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анонимный опрос сотрудников бюро Республики Татарстан по специально разработанной анкете. В исследовании приняли участие 262 сотрудника бюро.

Возрастная структура анкетированных была следующей: младше 25 лет — 2,3% (6), от 26 до 30 лет — 9,9% (26), от 31 до 40 лет — 28,2% (74), от 41 до 50 лет — 35% (92), от 51 до 60 лет — 20% (52), старше 60 лет — 4,6% (12). В числе опрошенных лиц 97 врачей-экспертов (37%), средний медицинский персонал: фельдшеры-лаборанты и медицинские сестры — 93 человека (35,4%); младший медицинский персонал: медрегистраторы и санитары — 61 человек (7,2% и 16,0% соответственно). Стаж работы в бюро менее 1 года имеют 5% (13), от 3 до 5 лет — 19% (50), от 6 до 10 лет — 16% (42), свыше 11 лет — 60% (157).

В структуру анкеты входили разделы по профилактике и диагностике, по способам заражения и клиническим проявлениям туберкулеза. В работе были использованы официальные руководящие медицинские и экспертные документы МЗ РФ, ведомственные документы по вопросам организации работы учреждений судебной экспертизы. Для автоматизации процесса анкетирования, позволяющего осуществить компьютерную обработку оценочных карт, математическую обработку результатов опроса, анкета размещена на сервисе onlinetestpad, применяя интегрированные инструменты программы. Ссылка на онлайн-анкету распространялась через мессенджер WhatsApp.

Использовались социологический, сравнительно-аналитический и описательный статистический методы исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно результатам исследования, в бюро из числа опрошенных туберкулезом переболело 12 сотрудников (4,6%). Совместно с этим контакт с больным туберкулезом по месту работы (обучения) отмечают 43 сотрудника (16,4%). Считают, что заразиться можно от больного человека 147 респондентов (56,1%), при выполнении профессиональных обязанностей — 39 (14,9%), при разговоре, кашле, чихании окружающих — 27 (10,3%), на работе — 25 (9,5%), в общественном транспорте — 19 (7,3%). Также имеются единичные ответы, что инфицироваться можно в больнице, от грызунов, на отдыхе за границей.

Некоторыми респондентами были не учтены в ответах важные моменты профилактики возникновения и распространения туберкулеза: значительная доля работников (96 сотрудников, 36,6%) загрязненную рабочую одежду стирает дома самостоятельно, примерно столько же опрошенных (95 сотрудников, 36,3%) не считают важным замену рабочей одежды при переходе из «грязной» зоны в «чистую» и наоборот. После выполнения трудовой операции 61 сотрудник (23,3%) не придает значения мытью рук, 114 сотрудников (43,5%) не используют антисептики для дезинфекции рук. Но несмотря на вышеперечисленные результаты, большая часть сотрудников бюро на вопрос «Какие меры предосторожности нужно предпринять, чтобы не заразиться туберкулезом на работе?» указала верные варианты (табл.).

Таблица
Распределение ответов о мерах предосторожности

Вариант ответа	Кол-во ответов	Доля от всех опрошенных, %
Носить защитную маску	222	84,7
Обрабатывать руки антисептиком после выполнения трудовой операции	197	75,2
Мыть руки с мылом после выполнения трудовой операции	184	70,2
Мыть руки с мылом перед едой	183	69,8
Менять рабочую одежду при переходе из «грязной» зоны в «чистую» и наоборот	164	62,6
Работать в перчатках	157	59,9

Подавляющее большинство опрошенных сотрудников (252 сотрудника, 96,2%) используют индивидуальную посуду, 212 опрошенных сотрудников (80,9 %) осведомлены о необходимости менять медицинскую маску каждые два часа.

Поводами обращения к врачу, по мнению сотрудников бюро, являются: длительный кашель — 189 (72,1%), боли в грудной клетке — 182 (69,5%), повышение температуры тела по утрам — 138 (52,7%) или вечерам — 132 (50,4%), одышка при незначительных нагрузках или в состоянии покоя — 134 (51,1%), снижение массы тела — 121 (46,2%).

Флюорографическое обследование играет основную роль в диагностике заболеваний органов дыхания и представляет возможность обнаружения туберкулеза на ранних стадиях [10, 11, 12, 13, 14]. Из числа опрошенных, 135 сотрудников (51,5%) прошли флюорографию полгода назад, 124 сотрудника (47,3%) — год назад и только два человека ответили, что не проходили исследование органов грудной клетки.

Часть вопросов была посвящена специфической профилактике туберкулеза. Почти четверть сотрудников (62; 23,7%) не располагает сведениями о предыдущих вакцинациях, в том числе об иммунопрофилактике туберкулеза в детском возрасте (116; 44,3%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Социологический опрос по проблеме профилактики туберкулеза впервые был выполнен в бюро судебно-медицинской экспертизы. Подобного анкетирования сотрудников бюро в отечественной и зарубежной литературе не найдено. На современном этапе развития здравоохранения большое внимание уделяется изучению компетентности врачей и среднего медицинского персонала, оказывающих первичную медико-санитарную и противотуберкулезную помощь [15, 16], а также степени информированности населения о мерах профилактики и методах диагностики туберкулеза [17].

Информация, собранная в ходе исследования, была проанализирована и обобщена. Оказалось, что большинство респондентов показали приемлемые знания по борьбе с туберкулезом. Эти положительные результаты могут быть объяснены высокой степенью компетенции сотрудников в своей профессиональной деятельности, распространением руководств по борьбе с туберкулезом,

тренингами и контролем со стороны органов, осуществляющих санитарно-эпидемиологический надзор как на региональном, так и на внутриведомственном уровнях.

Однако анкетирование выявило, что определенные работники имеют недостаточный уровень знаний в этой области. Каждый член коллектива, работающий в бюро, должен осознавать важность профилактики возникновения и распространения туберкулеза, а также свою роль в осуществлении профилактических мероприятий. Поэтому необходимо систематически проводить обучение и осуществлять контроль знаний и умений персонала — проводить опросы с целью выявления и закрепления знаний. Полученная информация позволяет своевременно выявить проблемные моменты в системе управления персоналом организации и принять соответствующие меры по повышению грамотности работников по вопросам профилактики туберкулезной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В формате анкетирования установлено, что в бюро судебно-медицинской экспертизы сотрудники в достаточной мере проинформированы

о методах специфической и неспецифической профилактики туберкулеза, а также располагают информацией о способах передачи инфекции. Однако имеет место неосведомленность определенных сотрудников в вопросах предупреждения распространения туберкулезной инфекции, что требует проведения дополненного анкетирования с учетом основных групп работников, оказавшихся наименее осведомленными в вопросах туберкулезной инфекции.

Источник финансирования

Исследование и публикации статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Выражение признательности

От лица авторов хотелось выразить слова благодарности коллективу бюро судебно-медицинской службы Республики Татарстан за техническую помощь и консультацию при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственный доклад: «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Татарстан в 2019 году». URL: http://16.rosпотреbnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=e952e8fb-d3f5-467a-a301f3b082a9b477&groupId=10156.
2. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2019. ВОЗ. WHO Report 2019. [Интернет]. URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/ru.
3. Ессе, Е. В. Информированность персонала как способ эффективной профилактики в стационарном учреждении социальной защиты / Е. В. Ессе, К. В. Кузьмин // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. – 2019. – С. 598-603. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42691943>.
4. Колпакова, Л. В. Туберкулез среди медицинских работников: проблема профессиональной безопасности / Л. В. Колпакова, Е. М. Белиловский // Московская медицина. – 2019. – № 6 (34). – С. 54. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41832375>.
5. Колпакова, Л. В. Распространение латентной туберкулезной инфекции среди сотрудников медицинских организаций / Л. В. Колпакова, Л. Б. Аюшеева // Московская медицина. – 2016. – № S1 (12). – С. 130-131. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32270757>.
6. Туберкулез легких по данным аутопсийного материала Республиканского патологоанатомического бюро // Universum: медицина и фармакология : электрон. научн. журн. Козьмина Ю. В. [и др.]. – 2016. – № 11 (33). – URL: <https://7.universum.com/ru/med/archive/item/3788>.
7. Завьялова, Я. С. Распространенность факторов риска инфекционных заболеваний у медицинских работников / Я. С. Завьялова, В. Д. Богданова // APRIORI. Серия: Естественные и технические науки. – 2016. – № 6. – С. 14. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29744070>.
8. Ильина, О. А. К вопросу оценки биологических факторов риска в практике врача-судебно-медицинского эксперта / О. А. Ильина, А. В. Шулаев, М. И. Тимерзянов // Медицинский альманах. – 2018. – № 4 (55). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-otsenki-biologicheskikh-faktorov-riska-v-praktike-vracha-sudebno-meditinskogo-eksperta>.
9. Вопросы гигиенического обеспечения работы врачей судебно-медицинских экспертов / М. И. Тимерзянов, А. В. Шулаев, Р. Р. Газизов [и др.] // Медицинский альманах. – 2016. – № 3 (43). – С. 183-184.
10. Гельберг, И. С. Современное состояние выявления туберкулеза органов дыхания / И. С. Гельберг, Т. Ю. Лещук // Кардиоторакальная радиология. – 2018. – С. 23-24. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36619690>.
11. Применение технологий искусственного интеллекта для диагностики туберкулеза и онкологических заболеваний / М. А. Падалко, А. М. Наумов, С. И. Назариков, А. А. Лушников // VIII конгресс Национальной ассоциации фтизиатров. – 2019. – С. 239-241.
12. Сысоев, П. Г. Информированность населения о туберкулезе / П. Г. Сысоев, З. Н. Гимаутдинова, С. Д. Лунина // СИНЕРГИЯ НАУК. – 2019. – № 33. – С. 524-530. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37402672>.
13. Смольникова, У. А. Опыт применения систем искусственного интеллекта в выявлении округлых образований легких на обзорной рентгенографии // VIII конгресс Национальной ассоциации фтизиатров. – 2019. – С. 279-281. – URL: http://nasph.ru/2019/tezisy_naf_2019_l.pdf#page=39.
14. Тюрин, И. Е. Методы лучевой диагностики заболеваний органов дыхания (вводная лекция) // Кардиоторакальная радиология. – 2018. – С. 120-148. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36619750>.
15. Информированность врачей-педиатров первичного звена здравоохранения по проблемам туберкулеза / Т. В. Мякишева, Е. Е. Рашкевич, Е. В. Трун, М. А. Гуденков // Смоленский медицинский альманах. – 2020. – № 4. – С. 63-67. – DOI: 10.37963/SMA.2020.4.63. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44643198>.
16. Челнокова, О. Г. Особенности восприятия проблемы туберкулеза врачами первичного звена здравоохранения / О. Г. Челнокова, М. Н. Голованова, И. Г. Сенин // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – № 1 (98). – С. 41-45. – DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-41-45. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42349720>.
17. Керефова, Д. М. Информированность населения по туберкулезу, как ключ к выздоровлению / Д. М. Керефова, М. Я. Шаваева, Ш. Керефова // Инновационная наука. – 2016. – № 5-3 (17). – С. 184-187. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25994877>.

Сведения об авторах

Москвина Екатерина Николаевна,
ГАУЗ «Республиканское бюро судебно-
медицинской экспертизы МЗ РТ»,
г. Казань, Россия
ФГАОУ ВПО КФУ, г. Казань, Россия
ORCID: 0000-0001-5925-4329
Email: moskvina20k@gmail.com

Абдрахманов Айнура Раилевич,
ФГБОУ ДПО «РМА НПО» МЗ РФ,
г. Москва, Россия
ORCID: 0000-0003-3504-4196
Email: abdrakhmanovaynur@yandex.ru

Тимерзянов Марат Исмагилович, д.м.н., профессор
ГАУЗ «Республиканское бюро судебно-
медицинской экспертизы МЗ РТ»,
г. Казань, Россия
ФГАОУ ВПО КФУ, г. Казань, Россия
ORCID: 0000-0003-3918-8832
Email: Marat.Timerzyanov@tatar.ru

Шарафутдинова Аделия Радиковна,
ГАУЗ «Республиканское бюро судебно-
медицинской экспертизы МЗ РТ»,
г. Казань, Россия
ORCID: 0000-0002-9478-6379
Email: adelasudmed@mail.ru

Information about the authors

Ekaterina N. Moskvina,
Republican Bureau of forensic medical examination,
Kazan, Russia
Russian Medical Academy of Continuous Professional
Education, Moscow, Russia
ORCID: 0000-0001-5925-4329
Email: moskvina20k@gmail.com

Ajnur R. Abdrakhmanov
Russian Medical Academy of Continuous Professional
Education, Moscow, Russia
ORCID: 0000-0003-3504-4196
Email: abdrakhmanovaynur@yandex.ru

Marat I. Timerzyanov, PhD, Professor
Republican Bureau of forensic medical examination,
Kazan, Russia
Russian Medical Academy of Continuous Professional
Education, Moscow, Russia
ORCID: 0000-0003-3918-8832
Email: Marat.Timerzyanov@tatar.ru

Adelia R. Sharafutdinova
Republican Bureau of forensic medical examination,
Kazan, Russia
ORCID: 0000-0002-9478-6379
Email: adelasudmed@mail.ru

Обзор литературы

@ Изможерова Н.В., Попов А.А., Кадников Л.И., Леухненко И.Н., Бахтин В.М., 2021

УДК: 616.24-073.431

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-90-98

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕГКИХ В ДИАГНОСТИКЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАСТОЙНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н.В. Изможерова¹, А.А. Попов¹, Л.И. Кадников¹, И.Н. Леухненко^{1, 2}, В.М. Бахтин¹¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация² ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница № 6», г. Екатеринбург, Российская Федерация

Введение. В последние годы активно обсуждается вопрос информативности использования ультразвукового исследования легких для диагностики, дифференциальной диагностики и определения прогноза у пациентов кардиологического профиля, особенно при декомпенсации сердечной недостаточности. Актуальность данного метода заключается в отсутствии инвазивности, лучевой нагрузки и возможности проведения сонографии легких у постели пациента. **Целью данного обзора** явились оценка и анализ имеющихся литературных данных по данной проблематике. **Материалы и методы.** Поиск и отбор научных публикаций проводился в поисковых системах PubMed, Google Scholar за период с 1982 по 2020 гг. **Результаты и обсуждение.** Ультразвуковое исследование легких может использоваться как точный инструмент определения и дифференциальной диагностики внесосудистой жидкости у пациентов с сердечной недостаточностью. Анализ литературных данных свидетельствует о высокой прогностической ценности метода, а также о возможном его использовании для динамического наблюдения в режиме реального времени. Сонография легких показывает более высокую чувствительность и специфичность метода, нежели рентгенография органов грудной клетки, физикальное обследование, уровень натрийуретического пептида. В отдельности данный метод имеет более низкую специфичность, чем чувствительность, но при дополнении метода определением уровня натрийуретического пептида и выполнением эхокардиографии увеличивается точность и скорость постановки диагноза. **Заключение.** Ультразвуковое исследование легких обладает достаточной доказательной базой и хорошим потенциалом для применения в клинической практике в качестве дополняющего компонента к традиционным способам определения застойных явлений при сердечной недостаточности.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование легких, ультразвуковые артефакты, сердечная недостаточность, внесосудистая жидкость, легочный застой.

Цитирование: Ультразвуковое исследование легких в диагностике и дифференциальной диагностике застойных явлений при сердечной недостаточности / Изможерова Н. В., Попов А. А., Кадников Л. И., [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 90-98. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-90-98.

Cite as: Pulmonary ultrasound in the diagnosis and differential diagnosis of congestion in heart failure / N. V. Izmozherova, A. A. Popov, L. I. Kadnikov [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (3). – P. 90-98. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-3-90-98.

Рукопись поступила: 28.06.2021. Принята в печать: 14.07.2021

PULMONARY ULTRASOUND IN THE DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CONGESTION IN HEART FAILURE

N.V. Izmozherova¹, A.A. Popov¹, L.I. Kadnikov¹, I.N. Leukhnenko^{1,2}, V.M. Bakhtin¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

² Central City Clinical Hospital №6, Ekaterinburg, Russian Federation

Introduction. In recent years, the issue of informative value of lung ultrasound for diagnosis, differential diagnosis and prognosis determination in cardiac patients, especially in decompensated heart failure, has been actively discussed. The relevance of this method lies in the absence of invasiveness, radiation exposure and the possibility to perform lung sonography at the patient's bedside. **The purpose** of this review was to assess and analyze the available literature on this issue. **Materials and methods.** Scientific publications were searched and selected from PubMed and Google Scholar from 1982 to 2020. **Results and Discussion.** Pulmonary ultrasound can be used as an accurate tool for detection and differential diagnosis of extravascular fluid in patients with heart failure. Literature analysis indicates high prognostic value of the method, as well as its possible use for dynamic monitoring in real time. Lung sonography shows higher sensitivity and specificity of the method than chest radiography, physical examination, natriuretic peptide level. In isolation, this method has lower specificity than sensitivity, but when complemented by natriuretic peptide levels and echocardiography, it increases accuracy and speed of diagnosis. **Conclusion.** Lung ultrasound has a sufficient evidence base and good potential for use in clinical practice as a complementary component to traditional methods of determining congestion in heart failure.

Keywords: lung ultrasound, ultrasound artifacts, heart failure, extravascular lung water, pulmonary congestion.

ВВЕДЕНИЕ

Застой жидкости в легких является патологическим состоянием, нередко наблюдаемым у пациентов кардиологического профиля и приводящим к госпитализации пациентов с сердечной недостаточностью.

В настоящее время определение и оценка объема внесосудистой жидкости в легких производится, как правило, рентгенологическими методами, которые имеют существенные недостатки, в том числе наличие лучевой нагрузки, высокая стоимость (в случае использования компьютерной томографии) и частая невозможность доставки пациента к месту проведения процедуры в связи с тяжестью его состояния.

Лабораторным маркером выраженности застоя в легких является предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), имеющий высокую динамическую и прогностическую ценность. Однако его уровень может неточно отражать картину декомпенсации сердечной недостаточности, поскольку его концентрация может быть повышена и при почечной недостаточности, и при нарушении сердечного ритма [1, 2]. Кроме того, на сегодняшний день крайне важно своевременное выявление жидкости в легочной ткани у пациентов с некардиогенным отеком легких при тяжелом течении сепсиса или пневмонии, в том числе вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Прогностической ценности у пациентов инфекционного профиля NT-proBNP не имеет.

Клиническое физикальное обследование позволяет выявить симптомы застоя в легких только на поздних стадиях либо при имеющейся на данный момент декомпенсации сердечной недостаточности. Стоит учитывать, что клиническая симптоматика становится неспецифичной при наличии сопутствующего заболевания бронхолегочной системы у коморбидного пациента.

В условиях критической ситуации необходим надежный, безопасный, доступный и простой в использовании метод диагностики и контроля лечения больных с сердечной недостаточностью. На данный момент широко обсуждается вопрос применения ультразвукового исследования (УЗИ) легких.

УЗИ легких — неинвазивный высокочувствительный метод полуколичественной оценки объема внесосудистой жидкости в легких, не связанный с лучевой нагрузкой и не имеющий прямых противопоказаний к применению [3].

Данный метод диагностики применяется не только в кардиологии, но и в других областях медицины. Использование в зарубежной клинической практике протоколов BLUE (Bedside Lung Ultrasound in Emergency — диагностика заболеваний пульмонологического профиля), FALLS (Fluid Administration Limited by Lung Sonography — УЗИ при острой сердечной недостаточности), SESAME (Sequential Echographic Scanning Assessing Mechanism Or Origin Of Severe Shock Of Indistinct Cause — УЗИ при остановке сердца) показывает, что сонография легких может быть передовым и точным методом диагностики [4, 5, 6, 7].

Европейское общество кардиологов рекомендует использовать УЗИ легких для оценки застойных явлений. Однако ввиду малой изученности и недостаточного распространения в клинической практике, применение данной методики имеет класс рекомендаций IIb и уровень доказательности C, что позволяет использовать его как вспомогательный инструмент [8].

Цель работы — анализ, систематизация и обобщение имеющихся литературных данных о проведении ультразвукового исследования легких как метода диагностики, дифференциальной диагностики и инструмента определения прогноза у пациентов с застойными явлениями при сердечной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск и отбор научных публикаций был проведен в поисковых системах PubMed, Google Scholar. Глубина поиска составила 38 лет (1982-2020 гг.).

Критерии включения: полнотекстовые реферативные, проспективные, аналитические, описательные исследования, а также систематические обзоры и метаанализы, в которых отражены результаты исследований по проведению УЗИ у пациентов с сердечной недостаточностью. Также в обзор литературы включены статьи, предоставляющие информацию о физических основах метода и имеющихся техниках проведения сонографии легких.

Критерии исключения: исследования, которые проводились не на людях, текст которых был недоступен в полном объеме, отчеты о клинических случаях и письма в редакцию журналов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ДИСКУССИЯ

Физические основы метода УЗИ легких

Маркерами появления и накопления жидкости в паренхиме легких являются В-линии (ультразвуковые кометы легких), которые визуализируются в виде гиперэхогенных вертикальных структур, отходящих от плевральной линии, движущихся синхронно с дыханием на всем протяжении изображения на экране [3, 9, 10].

Визуализировать паренхиму легких можно только при ее патологическом поражении, сопровождающемся уменьшением аэрации альвеол, что способствует частичному проникновению ультразвукового луча через междольковые перегородки в легочную ткань. В результате этого можно обнаружить гиперэхогенные реверберационные артефакты (В-линии), которые возникают при столкновении звуковых волн со смесью воздуха и воды (как при отеке легких) [11].

У здоровых лиц визуализируется только плевра, которая предстает в виде тонкой, яркой, гиперэхогенной горизонтальной линии. При ее дыхательных движениях возникает симптом «скольжения легких», который представляет собой скольжение висцеральной плеврой по париетальной [10, 12]. Помимо плеврой обнаруживаются А-линии в виде гиперэхогенных горизонтальных структур, представляющие собой артефакты отражения ультразвукового луча от плевральной линии. А-линии идут параллельно плевре, на равных интервалах от нее и друг от друга, причем промежутки между А-линиями эквивалентны расстоянию от кожи до плевральной линии [13, 14, 15].

Нужно подчеркнуть, что не все гиперэхогенные вертикальные артефакты являются В-линиями. Помимо них выделяют так называемые ложные В-линии, которые ошибочно могут быть интерпретированы исследователями за истинные. Одними из таких линий являются Е-линии, которые также являются гиперэхогенными вертикальными структурами, однако они берут свое начало от грудной стенки, а не от плевральной линии, и не движутся синхронно с дыханием [11, 13]. Эти линии могут наблюдаться у больных с подкожной эмфиземой или при наличии экзогенных инородных тел [16]. Аналогично выделяют и Z-линии. Они похожи на В-линии, так как тоже отходят от плевральной линии, однако они короткие (всего несколько сантиметров) и не распространяются до конца экрана ультразвука, соответственно,

не пересекают А-линии, как это делают В-линии [17]. Еще одна их отличительная особенность заключается в том, что они наблюдаются у 80% населения в норме, но также могут выявляться и при пневмотораксе [18].

В литературе также можно встретить С-линии, под которыми понимают гипозоногенные субплевральные фокальные структуры куполообразной формы [19]. Как следует из их определения, они не являются линиями как таковыми, но имеют такое обозначение для соответствия стандарту номенклатуры. Эти артефакты указывают на уплотнение участка легочной ткани [11].

В-линии впервые упоминаются в литературе 1980-х годов [20, 21]. В 1990-х годах D. Lichtenstein [9] впервые установил корреляцию В-линий со степенью застоя жидкости в легких, сравнивая их с результатами компьютерной томографии.

Методика проведения УЗИ легких

УЗИ легких с целью выявления В-линий предпочтительно проводить в положении пациента лежа на спине [22]. При наличии у больного декомпенсации сердечной недостаточности и выраженных застойных явлений, когда в положении лежа у пациента усиливается клиническая симптоматика, разрешается выполнять процедуру в положении пациента сидя. Может быть рассмотрен вопрос о проведении исследования в положении пациента лежа на боку, если того требует клиническая ситуация [23]. Вне зависимости от положения пациента необходимо попросить его поднять руки над головой. Это обеспечит лучший доступ ультразвукового датчика к межреберным промежуткам [13].

С целью получения полной картины о состоянии здоровья пациента ультразвуковое сканирование легких следует проводить 2 типами датчиков. Для визуализации глубоких структур применяют конвексный, микроконвексный или фазированный низко- и среднечастотный датчик с частотой 3-5 МГц. Для детального исследования плеврой и мягких тканей грудной стенки используют линейный высокочастотный датчик с частотой 5-10 МГц [23]. Для оценки давления в легочной артерии можно воспользоваться доплероэхокардиографией [24].

Глубина сканирования исследуемого поля при использовании конвексного датчика составляет 10-16 см, при применении линейного датчика — 2-4 см [25].

Датчик располагается в межреберных промежутках отметкой вверх (краниально) перпендикулярно ребрам на передней и латеральной поверхностях грудной клетки с предварительным нанесением акустического геля между ним и исследуемой областью.

В настоящее время существует достаточно много подходов к проведению УЗИ легких. Используются как стандартизированные зональные протоколы (от 4 до 28 зон), так и последовательное обзорное сканирование реберной поверхности легких через все межреберья, а также разнообразные методики прицельного исследования отдельных зон легких [26].

В 2006 г. E. Picano [3] предложил классификацию для оценки количества жидкости в легком, ассоциировав количество В-линий со степенью поражения ткани и количеством внесосудистой жидкости (табл. 1).

Таблица 1
Полуколичественная оценка накопления
внесосудистой жидкости в лёгких
по E. Picano, 2006 г. [3]

Степень	Количество В-линий	Количество внесосудистой жидкости в легких
0	≤ 5	Нет
1	6-15	Небольшое
2	16-30	Умеренное
3	> 30	Выраженное

При анализе суммируется число В-линий на каждом участке сканирования. Протокол, предложенный Z. Jambrik в соавторстве с E. Picano [27], впоследствии включенный в международные рекомендации по ультразвуковому исследованию легких [28], рекомендует сканирование 28 межреберных промежутков на передней и боковой поверхностях грудной клетки (табл. 2). Количество В-линий условно оценивается баллами от 0 до 10, где 0 — полное отсутствие В-линий, а 10 определяется при визуализации белого экрана. Сумма В-линий ≤ 5 считается нормальной, 6-15, 16-30 и более 30 — легкой, средней и тяжелой степенью накопления внесосудистой жидкости соответственно [3, 29].

Таблица 2

Рекомендуемый протокол ультразвукового сканирования для оценки накопления внесосудистой жидкости в лёгких по Z. Jambrik, 2004 г. [27]

Правое легкое	Средняя аксиллярная линия	Передняя аксиллярная линия	Среднеключичная линия	Парастернальная линия	Межреберье	Средняя аксиллярная линия	Передняя аксиллярная линия	Среднеключичная линия	Парастернальная линия	Левое легкое
					2					
					3					
					4					
					5					

Международные рекомендации по ультразвуковому исследованию легких предлагают делить грудную клетку на 8 зон (верхне-передняя, нижне-передняя, верхне-боковая и нижне-боковая области с обеих сторон грудной клетки), в которых последовательно происходит сканирование 28 межреберных промежутков (табл. 2). В условиях жизнеугрожающей клинической ситуации могут быть обследованы только зоны на передней поверхности грудной клетки [27, 28].

Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) в рамках диагностики новой коронавирусной инфекции COVID-19 рекомендует проведение УЗИ легких по протоколу, предложенному итальянскими исследователями [26, 30]. Данная методика предполагает следующее сканирование в 14 зонах [26]:

- 1 — правая задняя нижняя зона (нижние отделы правой паравerteбральной линии);
- 2 — правая задняя средняя зона (по правой паравerteбральной линии на уровне линии по нижнему углу лопатки);
- 3 — правая задняя верхняя зона (по правой паравerteбральной линии на уровне линии по ости лопатки);
- 4 — левая задняя нижняя зона (нижние отделы левой паравerteбральной линии);
- 5 — левая задняя средняя зона (по левой паравerteбральной линии на уровне линии по нижнему углу лопатки);
- 6 — левая задняя верхняя зона (по левой паравerteбральной линии на уровне линии по ости лопатки);
- 7 — правая средняя нижняя зона (по правой средней подмышечной линии на уровне линии через реберный угол);
- 8 — правая средняя верхняя зона (по правой средней подмышечной линии примерно на уровне линии между подмышечными впадинами);
- 9 — левая средняя нижняя зона (по левой средней подмышечной линии на уровне линии через реберный угол);
- 10 — левая средняя верхняя зона (по левой средней подмышечной линии примерно на уровне линии между подмышечными впадинами);
- 11 — правая передняя нижняя зона (по правой среднеключичной линии выше линии через реберный угол);
- 12 — правая передняя верхняя зона (по правой среднеключичной линии выше линии между подмышечными впадинами);
- 13 — левая передняя нижняя зона (по левой среднеключичной линии выше линии через реберный угол);
- 14 — левая передняя верхняя зона (по левой среднеключичной линии выше линии между подмышечными впадинами).

Оценка ультразвуковых изменений в легких по протоколу РАСУДМ [26] проводится по градациям в каждой из 14 зон (табл. 3).

Таблица 3

Градация ультразвуковых изменений в лёгких по консенсусному заявлению РАСУДМ, 2020 г. [26]

Градация	Характеристика
0	Отсутствие патологических изменений — тонкая и четкая плевральная линия, менее 3 В-линий в одном межреберье
1a	Умеренные интерстициальные изменения — неизменная или утолщенная плевральная линия, множественные В-линии
1b	Выраженные интерстициальные изменения — утолщенная и неровная плевральная линия, сливающиеся В-линии
1a+	Умеренные интерстициальные изменения с мелкими консолидациями
1b+	Выраженные интерстициальные изменения с мелкими консолидациями
2	Кортикальная консолидация — гипозоногенные зоны размерами более 1 см с неоднородной структурой за счет отдельных гиперэхогенных включений, отсутствием плевральной линии, с неровными границами подлежащей легочной ткани и сливающимися В-линиями позади консолидации
2+	Кортикальная консолидация с участками выраженных интерстициальных изменений в прилежащей легочной ткани сбоку от консолидации
3	Обширная консолидация с воздушной эхобронхограммой

По данным статьи К. Baker и др. [31], визуально определенное количество В-линий имеет низкую вариабельность при сравнении заключений, вынесенных разными исследователями. В исследовании была проведена оценка уровня согласия в заключениях между опытным практикующим врачом, находящимся у постели больного и выполнявшего ультразвуковое сканирование, и экспертом, который интерпретировал сохраненные изображения. Было продемонстрировано отличное согласование (коэффициент Каппа Козна = 0,82, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,92). Интерпретация различалась в 12 из 155 сканирований, 3 из которых были обусловлены низким качеством снимка. Показано, что даже врачи-ординаторы, прошедшие короткий учебный курс (от 30 минут до 9 часов) по определению В-линий, могут их идентифицировать с такой же точностью, как и опытные диагносты [32, 33]. Это показывает, что ультразвуковое исследование легких является легкодоступным и простым в понимании методом, а значит, может использоваться врачом любой специальности для диагностики того или иного состояния в клинической практике.

Диагностическое и прогностическое значение УЗИ легких в диагностике сердечной недостаточности

УЗИ легких может использоваться как хороший и точный инструмент диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН). F. Frassi и др. [34] показали, что функциональный класс ХСН по NYHA (New York Heart Association), фракция выброса и степень диастолической дисфункции левого желудочка являются коррелятами количества В-линий ($p < 0,001$). 340 пациентам при поступлении в клинику были проведены двумерная эхокардиография, доплерография и сонография легких. Авторы провели линейный регрессионный анализ, согласно которому были определены функциональный класс NYHA (отношение шансов (ОШ) 2,104, 95% ДИ 1,4–2,9; $p < 0,0001$), фракция выброса (ОШ 0,954, 95% доверительный интервал 0,928–0,981; $p < 0,001$) и степень диастолической дисфункции левого желудочка (относительный риск 2,438, ДИ = 1,418–4,190; $p < 0,001$) как независимые переменные, связанные с количеством В-линий в качестве зависимой.

Первая стадия диастолической дисфункции (возрастная деформация трансмитрального потока) ассоциировалась с наличием линий от 0 до 3, а признаки рестрикции (вторая и третья стадии диастолической дисфункции) — с наличием 3 и более В-линий [34].

Систематический обзор E. Platz и др. [35] в области применения УЗИ легких у больных сердечной недостаточностью показал ценность В-линий в динамическом наблюдении за состоянием больных. У пациентов, госпитализированных с диагнозом сердечной недостаточности и кардиогенным отеком легких в отделение реанимации, количество В-линий уменьшалось в 2,2 раза в среднем через 3 часа после начала лечения диуретиками и в 4,2 раза в среднем — через 24 часа.

Эти данные показывают, что УЗИ легких может использоваться не только для диагностики застоя жидкости, но и для динамического наблюдения за пациентами в ходе лечения. Так как данный метод не сопряжен с лучевой нагрузкой, то за результатом лечения можно наблюдать в режиме реально времени без опасности для пациента. [36].

Показано прогностическое значение В-линий. Среди пациентов, госпитализированных с сердеч-

ной недостаточностью и отеком легких, сумма В-линий более 15 при выписке ассоциировалась с более чем пятикратным риском повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности в течение 12 месяцев [35].

М.Н. Miglioranza и др. [37] оценивали прогностическую ценность В-линий у 132 амбулаторных пациентов, наблюдавшихся по поводу умеренной или тяжелой сердечной недостаточности. Авторы сделали вывод, что наличие более чем 15 В-линий предсказывает развитие декомпенсации сердечной недостаточности в течение 120 дней (ОШ = 0,82, 95% ДИ 0,74–0,90; $p < 0,001$).

С. Cogliati и G. Casazza [38] в своем исследовании на 149 пациентах показали, что количество В-линий при выписке является прогностическим маркером повторной госпитализации и смерти в течение 100 дней у пациентов с сердечной недостаточностью. В среднем увеличение количества В-линий на 1 балл по шкале, предложенной E. Pisanò [3], было связано с увеличением риска сердечно-сосудистого события примерно на 24% в течение 100 дней.

Все эти данные показывают, что УЗИ легких имеет хороший потенциал для внедрения в клиническую практику с целью определения прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью. Теоретически данную методику можно использовать на начальных этапах застоя в легких для предотвращения новой госпитализации, поскольку клиническая картина ухудшения состояния пациента может появиться несколько позже [39].

УЗИ легких в дифференциальной диагностике кардиальных и бронхолегочных причин одышки

УЗИ легких может использоваться для дифференциальной диагностики кардиогенного отека легких от обострения хронической обструктивной болезни легких, что важно при наличии полиморбидности пациента. D. Lichtenstein и др. [40] в 1998 году опубликовали результаты исследования, в котором В-линии присутствовали у всех пациентов с кардиогенным отеком, в то время как у 24 из 26 пациентов с обострением ХОБЛ они выявлены не были. Чувствительность метода составила 100%, специфичность — 92%.

Гладкая, тонкая и ровная плевральная линия с большим количеством В-линий, расположенных диффузно, в нижних или латеральных зонах характерна для кардиогенного отека [41]. В пользу бронхолегочного генеза одышки свидетельствует утолщенная, шероховатая и неровная плевральная линия с незначительным количеством В-линий, которые располагаются неоднородно и вариabельно [42, 43, 44].

В 2004 году Z. Jambrik и др. [27] выдвинули гипотезу о том, что В-линии при кардиогенном отеке легких выявляются в основном в третьем межреберье по переднеподмышечной линии справа. Авторы показали, что число В-линий при УЗИ в этой точке согласуется с рентгенологическим индексом внесосудистой жидкости в легких (коэффициент корреляции — 0,64; $p < 0,01$).

В 2007 г. L. Gargani и др. [45] впервые сопоставили результаты УЗИ легких с уровнем мозгового натрийуретического пептида. Клинический статус 149 пациентов, поступивших в клинику с одышкой, был независимо оценен двумя врачами, один из которых ориентировался на результаты сонографии, а другой анализировал уровень натрийуретического пептида. По объединенным

результатам кардиальная причина одышки был подтверждена у 122 пациентов. Значения мозгового натрийуретического пептида коррелировали с результатами УЗИ легких ($r = 0,69$, $p < 0,001$).

Схожий результат был получен в работе A. Palazzuoli и др. [46], где количество В-линий коррелировало с концентрацией натрийуретического пептида как при поступлении пациента в клинику ($r = 0,43$; $p < 0,001$), так и при выписке ($r = 0,69$; $p < 0,001$) вне зависимости от сохранности фракции выброса левого желудочка.

Многоцентровое проспективное когортное исследование, проведенное в семи итальянских крупных клиниках под контролем SIMEU [47] (Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza — итальянское общество неотложной медицинской помощи), также показало высокую ценность УЗИ легких в диагностике причин одышки. В исследование были включены 1005 пациентов. Целью данного исследования являлось дифференцировать одышку при кардиогенном отеке легких от одышки некардиогенного генеза в условиях приемного отделения путем сравнения результатов УЗИ и рентгенографии легких, физикального обследования и уровня натрийуретических пептидов (табл. 4). УЗИ легких имело значительно более высокую точность среди перечисленных методов обследования: чувствительность метода составила 97% [95% ДИ 95,0-98,3%], специфичность — 97,4% [95% ДИ 95,7-98,6%].

Таблица 4
Результаты многоцентрового проспективного когортного исследования, проведенного в семи итальянских крупных клиниках под контролем SIMEU, 2015 г. [47]

Метод диагностики	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)
УЗИ лёгких	97 (95,0-98,3)	97,4 (95,7-98,6)
Рентгенография грудной клетки	69,5 (65,1-73,7)	82,1 (78,6-85,2)
Физикальное обследование	85,3 (81,8-88,4)	90 (87,2-92,4)
Натрийуретический пептид	85 (80,3-89)	61,7 (54,6-68,3)

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

В 2019 г. A.M. Maw и A. Hassanin [48] опубликовали систематический обзор с мета-анализом, целью которого являлось сравнение полученных результатов УЗИ легких и рентгенографии грудной клетки у пациентов с одышкой для диагностики кардиогенного отека легких. Выборка составила 1827 пациентов, соответствовавших критериям включения. Анализ данных свидетельствовал, что ультразвуковое исследование легких имеет большую чувствительность, чем рентгенография грудной клетки: 0,88 [95% ДИ 0,75-0,95] против 0,73 [95% ДИ 0,70-0,76] соответственно, относительный коэффициент чувствительности составил 1,2 (95% ДИ 1,08-1,34, $p < 0,001$). Не было обнаружено статистически значимого различия между специфичностью двух методов, относительный коэффициент специфичности составил 1,0 (95% ДИ 0,90-1,11, $p = 0,96$).

На задержку внесосудистой жидкости в легком помимо давления наполнения левого желудочка

оказывают свое влияние многочисленные факторы, среди которых можно выделить онкотическое давление и проницаемость сосудистой стенки. Поэтому ультразвуковое исследование легких может стать методикой, подтверждающей диагноз, дополняя результаты оценки натрийуретических пептидов и эхокардиографии, повышая точность постановки диагноза декомпенсации сердечной недостаточности. В исследовании N. Mumoli, J. Vitale и соавт. [49] на 226 пациентах было показано, что УЗИ легких имело чувствительность 95,3% (95% ДИ 92,6-98,1%) и специфичность 88,2% (95% ДИ: 84,0-92,4%), тогда как в комбинации с натрийуретическим пептидом его чувствительность составила 98,9% (95% ДИ: 97,4-100,0%), а специфичность — 92,0% (95% ДИ: 88,0-95,9%).

Таким образом, УЗИ легких может быть полезно в дифференциальной диагностике причин одышки у больных кардиологического профиля. Врач в условиях первого контакта с пациентом ввиду относительной простоты и доступности метода способен более точно и в более краткие сроки определить причину ухудшения состояния пациента [50]. УЗИ повышает точность постановки диагноза на 90% по сравнению с физикальным обследованием и рентгенографией грудной клетки у пациентов, имеющих явления застоя [51].

Внедрение и использование метода УЗИ легких в текущей клинической практике

УЗИ легких, обладая рядом неоспоримых преимуществ, также имеет свои недостатки и ограничения в применении. У пациентов с избыточной массой тела и ожирением застой жидкости может не визуализироваться [52]. Одним из ограничений в применении является повязка в области грудной клетки, если необходимо выполнить данную процедуру после хирургического вмешательства на сердце, так как осложнения со стороны легких в послеоперационном периоде тесно связаны с сердечной недостаточностью [53].

Результаты представленных исследований демонстрируют, что УЗИ легких имеет более низкую специфичность, чем чувствительность, что может сказаться на неправильной интерпретации полученных результатов. Поэтому необходимо комплексно оценивать ситуацию, анализируя все имеющиеся данные исследования пациента.

Опубликованные в зарубежной литературе исследования ультрасонографии легких основаны на протоколах, предложенных D. Lichtenstein [4, 5]. Однако в западной клинической практике отсутствует специальность врача ультразвуковой диагностики, и данные протоколы предназначены для врачей-клиницистов. При переводе этих работ на русский язык отечественные специалисты сталкиваются с рядом терминологических и методических несоответствий.

Другой проблемой является распространенное среди врачей мнение о невозможности визуализации паренхимы легких [54]. Действительно, ультразвуковой луч рассеивается воздухом, однако при уменьшении содержания воздуха в альвеолах и увеличении плотности легких возникает необходимый импеданс для его отражения от окружающих тканей [22, 55].

В связи с этим исследования УЗИ легких не воспринимаются должным образом в российской клинической практике, что значительно затрудняет внедрение и рутинное применение данного метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УЗИ легких обладает серьезной доказательной базой и может быть введено в клиническую практику как неинвазивный инструмент диагностики, динамического наблюдения и определения прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью. Однако как и любой метод диагностики, он имеет свои преимущества и недостатки.

Среди преимуществ можно выделить возможность проведения исследования непосредственно у постели пациента, общедоступность, простоту проведения процедуры, низкую стоимость и отсутствие лучевой нагрузки, в связи с чем может использоваться многократно. Помимо этого, данный метод диагностики может быть полезен в определении генеза одышки полиморбидного пациента. Ультразвуковое исследование легких имеет более высокую чувствительность и специфичность, чем рентгенография органов грудной клетки, физикальное обследование, уровень натрийуретического пептида.

Одним из главных недостатков является то, что в отдельности УЗИ легких имеет более низкую специфичность, чем чувствительность, поэтому должно использоваться в качестве дополняющего компонента к классическим методам клинко-инструментальной диагностики.

Показано, что при дополнении сонографии легких к определению уровня натрийуретического пептида и проведению эхокардиографии повышается скорость и точность постановки диагноза застоя при сердечной недостаточности.

На данный момент существует сложность внедрения данного метода диагностики в повседневную практическую деятельность врача, поскольку распространено мнение о невозможности визуализации паренхимы легких. Данная проблема показывает необходимость распространения информации о возможности применения УЗИ легких среди врачей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Impact of age and renal function on usefulness of NT-proBNP to diagnose heart failure / Charmetant X., Pecquet M., Poirié P. [et al.] // Clin Nephrol. – 2019. – Vol. 92. – P. 65-72. – Doi: 10.5414/CN109480
2. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH Study (Biomarkers in ACute Heart Failure) / Richards M., Di Somma S., Mueller C. [et al.] // JACC Heart Fail. – 2013. – Vol. 1 (3). – P. 192-199. – Doi: 10.1016/j.jchf.2013.02.004.
3. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water / Picano E., Frassi F., Agricola E. [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2006. – Vol. 19 (3). – P. 356-363. – Doi: 10.1016/j.echo.2005.05.019.
4. Lichtenstein, D. A. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill // Chest. – 2015. – Vol. 147. – P. 1659-1670. – Doi: 10.1378/chest.14-1313
5. Lichtenstein, D. A. Critical Care Ultrasound in Cardiac Arrest. Technological Requirements for Performing the SESAME-protocol--a Holistic Approach / D. A. Lichtenstein, M. L. Malbrain // Anaesthesiol Intensive Ther. – 2015. – Vol. 47 (5). – P. 471-481. – Doi: 10.5603/AITa2015.0072.
6. Lichtenstein D. A., Mezière G. A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol / D. A. Lichtenstein, G. A. Mezière // Chest. – 2008. – Vol. 134 (1). – P. 117-125. – Doi: 10.1378/chest.07-2800.
7. Lichtenstein D. FALLS-protocol: lung ultrasound in hemodynamic assessment of shock / D. Lichtenstein // Heart Lung Vessel. – 2013. – Vol. 5 (3). – P. 142-147.
8. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. [et al.] // Eur J of Heart Fail. – 2016. – Vol. 18 (8). – P. 891-975. – Doi: 10.1002/ehf.592.
9. The comet-tail artifact an ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome / Lichtenstein D., Meziere G., Biderman P. [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 1997. – Vol. 156 (5). – P. 1640-1646. – Doi: 10.1164/ajrccm.156.5.96-07096.
10. Reissig, A. Current role of emergency ultrasound of the chest / A. Reissig, R. Copetti, C. Kroegel // Crit Care Med. – 2011. – Vol. 39 (4). – P. 839-845. – Doi: 10.1097/CCM.0b013e318206d6b8.
11. Advances in lung ultrasound / F. M. J. Neto, R. A. Junior [et al.] // Einstein (Sao Paulo). – 2016. – Vol. 14 (3). – P. 443-448. – Doi: 10.1590/S1679-45082016MD3557.
12. Lung ultrasound for diagnosis and monitoring of ventilator-associated pneumonia / B. Bouhemad, O. Dransart-Rayé, F. Mojoli, S. Mongodi // Ann Transl Med. – 2018. – Vol. 6 (21). – P. 418. – Doi: 10.21037/atm.2018.10.46.
13. Competence in thoracic ultrasound / Toma T. P., Trigiani M., Zanforlin A., [et al.] // Panminerva Med. – 2019. – Vol. 61 (3). – P. 344-366. – Doi: 10.23736/S0031-0808.18.03577-2.
14. Ультразвуковое исследование легких при пневмонии / Чуяшенко Е. В., Завадовская В. Д., Агеева Т. С. [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 47-59. – Doi: 10.20538/1682-0363-2017-2-47-59.
15. Gargani L., Volpicelli G. How I do it: Lung ultrasound / L. Gargani, G. Volpicelli // Cardiovasc Ultrasound. – 2014. – Vol. 4 (12). – P. 25. – Doi: 10.1186/1476-7120-12-25.
16. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax / Lichtenstein D. A., Mezière G., Lascols N. [et al.] // Crit Care Med. – 2005. – Vol. 33 (6). – P. 1231-1238. – Doi: 10.1097/01.ccm.0000164542.86954.b4.
17. Emergency Thoracic US: The Essentials / S. Wongwaisayawan, R. Suwannanon, S. Sawatmongkornkul, R. Kaewlai // Radiographics. – 2016. – Vol. 36 (3). – P. 640-659. – Doi: 10.1148/rg.2016150064.
18. Lichtenstein D. A. Lung ultrasound in the critically ill // Ann Intensive Care. – 2014. – Vol. 4 (1). – P. 1. – Doi: 10.1186/2110-5820-4-1.
19. Lo Giudice V., Bruni A., Corcioni E., Corcioni B. Ultrasound in the evaluation of interstitial pneumonia / V. Lo Giudice, A. Bruni, E. Corcioni, B. Corcioni // J Ultrasound. – 2008. – Vol. 11 (1). – P. 30-38. – Doi: 10.1016/j.jus.2007.10.002.
20. The comet tail artifact / Ziskin M. C., Thickman D. I., Goldenberg N. J. [et al.] // J Ultrasound Med. – 1982. – Vol. 1 (1). – P. 1-7. – Doi: 10.7863/jum.1982.1.1.1.
21. Clinical manifestations of the comet tail artifact / D. I. Thickman, M. C. Ziskin, N. J. Goldenberg, B. E. Linder // J Ultrasound Med. – 1983. – Vol. 2 (5). – P. 225-230. – Doi: 10.7863/jum.1983.2.5.225.
22. Gargani, L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist // Cardiovasc Ultrasound. – 2011. – Vol. 9. – P. 6. – Doi: 10.1186/1476-7120-9-6.
23. BTS Pleural Disease Guideline Group. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010 / T. Havelock, R. Teoh, D. Laws, F. Gleeson // Thorax. – 2010. – Vol. 65 (2). – P. ii61-ii76. – Doi: 10.1136/thx.2010.137026.

24. Diagnostic accuracy of lung ultrasound for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis / A. Squizzato, E. Rancan, F. Dentali [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2013. – Vol. 11 (7). – P. 1269-1278. – Doi: 10.1111/jth.12232.
25. Киллу, К. УЗИ в отделении интенсивной терапии / К. Киллу, С. Далчевски, В. Коба ; пер. с англ. под ред. Р. Е. Лахина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016.
26. Консенсусное заявление РАСУДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях пандемии COVID-19 (версия 2) / Митьков В. В., Сафонов Д. В., Митькова М. Д. [и др.] // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* – 2020. – № 1. – С. 46-77. – Doi: 10.24835/1607-0771-2020-1-46-77.
27. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water / Z. Jambrik, S. Monti, V. Coppola [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2004. – Vol. 93 (10). – P. 1265-1270. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.02.012.
28. International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound / Volpicelli G., Elbarbary M., Blaivas M. [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2012. – Vol. 38 (4). – P. 577-591. – Doi: 10.1007/s00134-012-2513-4.
29. Picano, E. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion / E. Picano, P. A. Pellikka // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2097-2104. – Doi: 10.1093/eurheartj/ehw164.
30. Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19: A Simple, Quantitative, Reproducible Method / Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. [et al.] // *J Ultrasound Med.* – 2020. – Vol. 39 (7). – P. 1413-1419. – Doi: 10.1002/jum.15285.
31. Baker, K. Limited lung ultrasound protocol in elderly patients with breathlessness; agreement between bedside interpretation and stored images as acquired by experienced and inexperienced sonologists / K. Baker, G. Mitchell, G. Stieler // *Australas J Ultrasound Med.* – 2013. – Vol. 16 (2). – P. 86-92. – Doi: 10.1002/j.2205-0140.2013.tb00170.x.
32. Comparison of expert and novice sonographers' performance in focused lung ultrasonography in dyspnea (FLUID) to diagnose patients with acute heart failure syndrome / A. T. Chiem, C. H. Chan, D. S. Ander [et al.] // *Acad Emerg Med.* – 2015. – Vol. 22 (5). – P. 564-573. DOI: 10.1111/acem.12651.
33. Ability of non-physicians to perform and interpret lung ultrasound: A systematic review / V. Swamy, P. Brainin, T. Biering-Sørensen, E. Platz // *Eur J Cardiovasc Nurs.* – 2019. – Vol. 18 (6). – P. 474-483. – Doi: 10.1177/1474515119845972.
34. Clinical and echocardiographic determinants of ultrasound lung comets / Frassi F., Gargani L., Gligorova S. [et al.] // *Eur J Echocardiogr.* – 2007. – Vol. 8 (6). – P. 474-479. – Doi: 10.1016/j.euje.2006.09.004.
35. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review / Platz E., Merz A. A., Jhund P. S. [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19 (9). – P. 1154-1163. – Doi: 10.1002/ehfj.839.
36. Lung ultrasound in internal medicine efficiently drives the management of patients with heart failure and speeds up the discharge time / Mozzini C., Di Dio Perna M., Pesce G. [et al.] // *Intern Emerg Med.* – 2018. – Vol. 13 (1). – P. 27-33. – Doi: 10.1007/s11739-017-1738-1.
37. Pulmonary congestion evaluated by lung ultrasound predicts decompensation in heart failure outpatients / Miglioranza M. H., Picano E., Badano L. P. [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2017. – Vol. 240. – P. 271-278. – Doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.150.
38. Lung ultrasound and short-term prognosis in heart failure patients / Cogliati C., Casazza G., Ceriani E. [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 218. – P. 104-108. – Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.010.
39. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization / Yu C. M., Wang L., Chau E. [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112 (6). – P. 841-848. – Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492207.
40. Lichtenstein, D. A lung ultrasound sign allowing bedside distinction between pulmonary edema and COPD: the comet-tail artifact / D. Lichtenstein, G. Meziere // *Intensive Care Med.* – 1998. – Vol. 24 (12). – P. 1331-1334. – Doi: 10.1007/s001340050771.
41. Copetti, R. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome / R. Copetti, G. Soldati, P. Copetti // *Cardiovasc Ultrasound.* – 2008. – Vol. 6. – P. 16. – Doi: 10.1186/1476-7120-6-16.
42. The role of chest ultrasonography in the management of respiratory diseases: document I / Zanforlin A., Giannuzzi R., Nardini S. [et al.] // *Multidiscip Respir. Med.* – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 54. – Doi: 10.1186/2049-6958-8-54.
43. Sartori, S. Emerging roles for transthoracic ultrasonography in pulmonary diseases / S. Sartori, P. Tombesi // *World J Radiol.* – 2010. – Vol. 2 (6). – P. 203-214. – Doi: 10.4329/wjr.v2.i6.203.
44. Sriram, K. B. Lung ultrasound B-lines in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / K. B. Sriram, M. Singh // *Intern Med J.* – 2017. – Vol. 47 (3). – P. 324-327. – Doi: 10.1111/imj.13370.
45. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides / Gargani L., Frassi F., Soldati G. [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10 (1). – P. 70-77. – Doi: 10.1016/j.ejheart.2007.10.009.
46. Combined Use of Lung Ultrasound, B-type Natriuretic Peptide, and Echocardiography for Outcome Prediction in Patients With Acute HFrEF and HFpEF / Palazzuoli A., Ruocco G., Beltrami M., [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2018. – Vol. 107 (7). – P. 586-596. – Doi: 10.1007/s00392-018-1221-7.
47. Lung Ultrasound-Implemented Diagnosis of Acute Decompensated Heart Failure in the ED: A SIMEU Multicenter Study / Pivetta E., Goffi A., Lupia E. [et al.] // *Chest.* – 2015. – Vol. 148 (1). – P. 202-210. – Doi: 10.1378/chest.14-2608.
48. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Lung Ultrasonography and Chest Radiography in Adults With Symptoms Suggestive of Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis / Maw A. M., Hassanin A., Ho P. M. [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2019. – Vol. 2 (3). – P. e190703. – Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0703.
49. Accuracy of Nurse-Performed Lung Ultrasound in Patients With Acute Dyspnea: A Prospective Observational Study / Mumoli N., Vitale J., Giorgi-Pierfranceschi M. [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95 (9). – P. e2925. – Doi: 10.1097/MD.0000000000002925.
50. Bedside ultrasound of the lung for the monitoring of acute decompensated heart failure / Volpicelli G., Caramello V., Cardinale L. [et al.] // *Am J Emerg Med.* – 2008. – Vol. 26. – P. 585-591. – Doi: 10.1016/j.ajem.2007.09.014.
51. Pulmonary Ultrasound in Patients with Heart Failure - Systematic Review / R. T. Muniz, E. T. Mesquita, C. V. Souza Junior, W. A. Martins // *Arq Bras Cardiol.* – 2018. – Vol. 110 (6). – P. 577-584. – Doi: 10.5935/abc.20180097.
52. Body mass index and B-lines on lung ultrasonography in chronic and acute heart failure / Brainin P., Claggett B., Lewis E. F. [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7 (3). – P. 1201-1209. – Doi: 10.1002/ehf2.12640.
53. Badenes, R. Postoperative pulmonary dysfunction and mechanical ventilation in cardiac surgery / R. Badenes, A. Lozano, F. J. Belda // *Crit Care Res Pract.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-8. – Doi: 10.1155/2015/420513.
54. Harrison's principles of internal medicine. 20th edition / Jameson J. L., Fauci A. S., Kasper D. L. [et al.]. – NY : McGraw Hill Medical. – 2018. – 4048 p. – URL: <https://vetbooks.ir/harrisons-principles-of-internal-medicine-20th-edition/> (дата обращения: 07.06.2021).
55. Шахов, Б. Е. Трансторакальное ультразвуковое исследование легких и плевры / Б. Е. Шахов, Д. В. Сафонов. – Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2002. – 116 с.

Сведения об авторах

Изможерова Надежда Владимировна, д.м.н.
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
ORCID: 0000-0001-7826-9657
Email: nadezhda_izm@mail.ru

Попов Артем Анатольевич, д.м.н.
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
ORCID: 0000-0001-6216-2468
Email: art_popov@mail.ru

Кадников Леонид Игоревич
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
ORCID: 0000-0002-2623-2657
Email: kadn-leonid@mail.ru

Леухненко Иван Николаевич, к.м.н.
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России,
г. Екатеринбург, Россия
ГБУЗ Свердловской области ЦГКБ №6,
г. Екатеринбург, Россия
Email: leuhnenko@mail.ru

Бахтин Виктор Михайлович
ORCID: 0000-0001-7907-2629
Email: bakhtin.v95@mail.ru

Information about the authors

Nadezhda V. Izmozherova, PhD
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
ORCID: 0000-0001-7826-9657
Email: nadezhda_izm@mail.ru

Artem A. Popov, PhD
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
ORCID: 0000-0001-6216-2468
Email: art_popov@mail.ru

Leonid I. Kadnikov
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
ORCID: 0000-0002-2623-2657
Email: kadn-leonid@mail.ru

Ivan N. Leukhnenko, MD
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia
Central City Clinical Hospital №6,
Ekaterinburg, Russia
Email: leuhnenko@mail.ru

Viktor M. Bakhtin
ORCID: 0000-0001-7907-2629
Email: bakhtin.v95@mail.ru