

УДК 614.89:613.6

АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СРЕДСТВАМИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ НАУЧНЫХ СОТРУДНИКОВ ЛАБОРАТОРИИ ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Карамышев Н.П., Баландович Б.А., Тулин Н.Ю., Курочкина А.В.

В статье представлен анализ проблемы обеспечения средствами индивидуальной защиты работников научной лаборатории, занимающейся исследованиями и оценкой уровней воздействия неблагоприятных факторов окружающей и производственной среды. Особую актуальность рассматриваемый комплекс проблем приобретает в связи с вступлением в силу с 1 сентября 2019 года нового межгосударственного стандарта ISO/IEC 17025-2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий», где в качестве основных обязанностей аккредитованной лаборатории показано предотвращение различных загрязнений воздуха рабочей зоны, влияния неблагоприятных воздействий на лабораторную деятельность и минимизация профессиональных рисков.

Ключевые слова: средства индивидуальной защиты, лаборатория, охрана труда, вредные и опасные факторы, профессиональный риск.

The article presents the analysis of the issue of providing personal protection equipment for employees of the scientific laboratory engaged in research and assessment of levels of impact of adverse factors of the ambient environment and production environment. This package of issues is of particular relevance due to the new ISO/IEC 17025-2019 interstate standard "General requirements for the competence of test and calibration laboratories" entering into force from September 1, 2019, where the main responsibilities of the accredited laboratory include the prevention of various air pollution of the working area, of the influence of adverse effects on laboratory activities, and minimization of occupational risks.

Key words: personal protection equipment, laboratory, labor protection, harmful and dangerous factors, occupational risk.

Обеспечение средствами индивидуальной защиты (СИЗ) сотрудников лаборатории является одним из важнейших производственных вопросов, так как от этого зависит правильная организация охраны труда и защита жизни и здоровья персонала в процессе осуществления трудовых функций как на стационарном лабораторном рабочем месте, так и при осуществлении исследований за его пределами.

Обязанность обеспечения СИЗ закреплена статьей 221 Трудового кодекса РФ – «На работах с вредными и (или) опасными условиями труда, а также на работах, выполняемых в особых температурных условиях или связанных с загрязнением, работникам бесплатно выдаются прошедшие обязательную сертификацию или декларирование соответствия специальная одежда, специальная обувь и другие средства индивидуальной защиты, а также смывающие и (или) обезвреживающие средства в соответствии с типовыми нормами, которые устанавливаются в порядке, определяемом Правительством Российской Федерации» [1].

На сегодняшний день существует ряд нормативных актов, которые содержат основные правила по охране труда и обеспечению СИЗ работников лабораторий, но пробелы и коллизии в законодательстве, отсутствие необходимых уточняющих отраслевых подзаконных

актов приводят к ненадлежащему обеспечению средствами индивидуальной защиты сотрудников лабораторий.

Отсутствие нормативного обеспечения СИЗ в лаборатории является комплексной проблемой, так как на сотрудников могут воздействовать не только вредные и опасные факторы на стационарном рабочем месте, но и те факторы, которые присутствуют на выездных объектах, где проводятся исследования. Работники лаборатории сталкиваются с различными производственными процессами, которые в определенных случаях нет возможности приостановить, поэтому исследуемый технологический процесс может негативно воздействовать на организм сотрудника.

Целью настоящего исследования является идентификация и анализ проблем обеспечения средствами индивидуальной защиты сотрудников лаборатории эколого-гигиенического профиля, а также определение путей минимизации возникающих профессиональных рисков.

Материалы и методы

В ходе проведения исследования были использованы статистический и сравнительно-правовой методы.

В исследовании анализировались статистические данные Минтруда России и Росстата.

Результаты и обсуждение

При осуществлении трудовых функций сотрудники научной лаборатории эколого-гигиенического профиля подвергаются риску воздействия вредных и опасных факторов, так как основные направления деятельности лаборатории – это гигиена труда и промышленная экология. Сотрудники лаборатории исследуют условия и характер труда, их влияние на здоровье и функциональное состояние человека, разрабатывают меры профилактики вредного и опасного действия факторов рабочей среды и трудового процесса на работников. В свою очередь, это связано с профессиональным риском непосредственного воздействия данных факторов на организм сотрудников лаборатории.

При анализе официальных данных Минтруда России следует отметить, что в 2018 году сохраняется устойчивая тенденция к снижению уровня производственного травматизма. Количество несчастных случаев с тяжелыми последствиями (групповые, с тяжелым и смертельным исходом) снизилось: за 11 месяцев 2018 года произошло 4 479 несчастных случаев с тяжелыми последствиями, что на 3% ниже, чем за аналогичный период 2017 года (4 614 случаев).

В 2018 году также отмечается уменьшение количества погибших на производстве: за 11 месяцев 2018 года погибло работников на 2% меньше, чем за аналогичный период 2017 года (1 158 и 1 186 человек соответственно). Но данные статистики все равно показывают достаточно большое количество несчастных случаев и производственного травматизма в отдельных отраслях деятельности организаций [2].

Официальные данные Федеральной службы государственной статистики РФ свидетельствуют о том, что количество работников, взаимодействующих с вредными и опасными факторами и подвергающихся производственному травматизму, остается наиболее высоким по сравнению с другими видами экономической деятельности в строительстве, обрабатывающих производствах, сельском и лесном хозяйстве, в сфере транспорта, добыче полезных ископаемых (рисунок 1). Проводя научные исследования в организациях вышеперечисленных отраслей, сотрудники лабораторий эколого-гигиенического профиля активно взаимодействуют с различными вредными факторами [3].

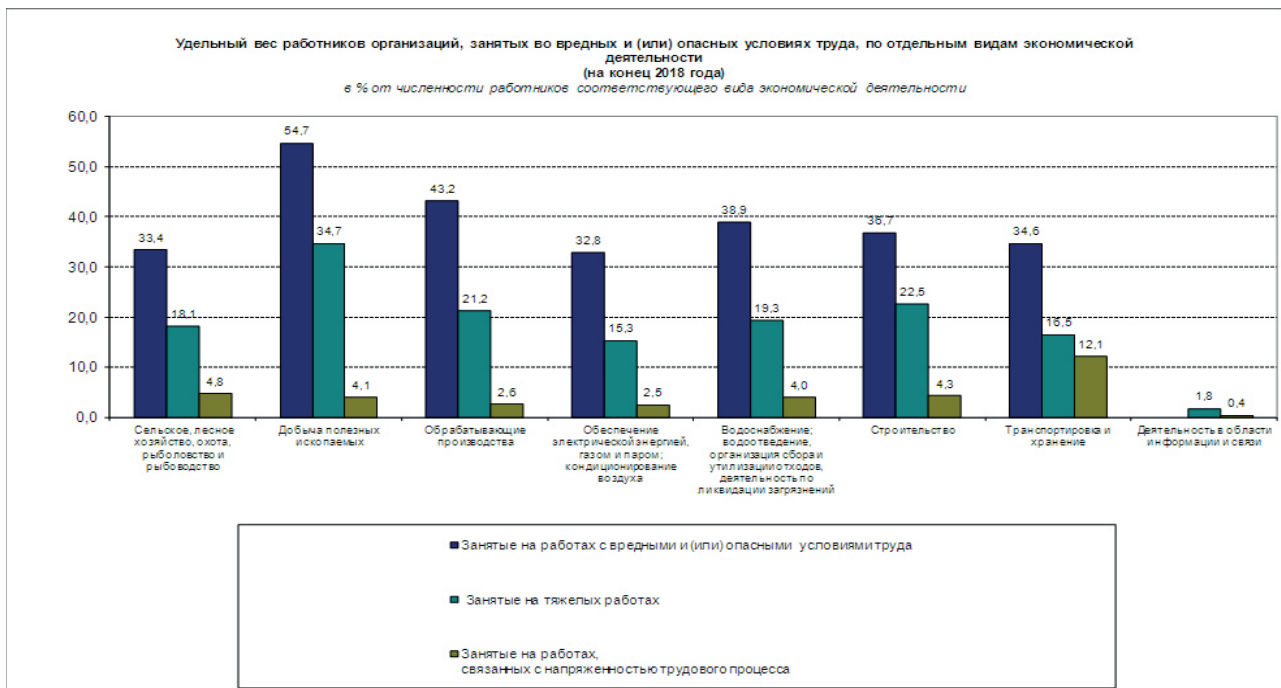


Рисунок 1.

При осуществлении исследований в лабораториях и при организации выездных работ должны соблюдаться все требования нормативно-правовых актов в области охраны труда, промышленной экологии, санитарные правила и гигиенические нормативы, требования пожарной безопасности, электробезопасности и инструкций по эксплуатации лабораторного и иного оборудования, в том числе специально

разработанных для клинико-диагностических, микробиологических, вирусологических, химических и аналитических, исследовательских лабораторий, для аккредитованной лаборатории гигиенического мониторинга условий труда, а также в обязательном порядке должны выдаваться все необходимые средства индивидуальной защиты.

В зависимости от специфики своей деятельности, сотрудники лабораторий подвергаются воздействию вредных и опасных производственных факторов, а также различных профессиональных рисков. К таковым можно отнести: высокое нервно-эмоциональное напряжение, монотонность труда при отборе проб воздуха рабочей зоны и атмосферы, вредные химические вещества и биологические агенты, ионизирующие излучения при радиационном контроле рентгеновских аппаратов и электромагнитные излучения радиочастотного диапазона при обследовании передающих радиотехнических объектов, шум, вибрация, движущиеся машины и агрегаты, работа на высоте и другие факторы. Для обеспечения охраны труда сотрудников лаборатории необходима выдача соответствующих средств индивидуальной защиты.

Обеспечение средствами индивидуальной защиты сотрудников лабораторий часто является недостаточно эффективным, так как не всегда процесс выдачи СИЗ организуется с учетом рискоориентированности и комплексности воздействия различных вредных и опасных производственных факторов. Достаточно часто организация обеспечения СИЗ ограничивается только факторами, присутствующими на стационарных местах в лаборатории, без учета тех условий, которые воздействуют на сотрудников вне рабочего места.

Химические факторы являются одними из наиболее часто встречающихся вредных факторов трудового процесса для сотрудника лаборатории. В соответствии с п. 2 «Правил по охране труда при использовании отдельных видов химических веществ и материалов», требования данных правил по охране труда и использованию СИЗ обязательны для сотрудников любых лабораторий. Они содержатся в разделе «Требования охраны труда при использовании химических веществ в лабораториях» [4].

Следует отметить, что специализированные требования охраны труда и обеспечения СИЗ при работе в научных лабораториях эколого-гигиенического профиля в полном объеме не установлены, нет отраслевых правил по охране труда для данных учреждений. В связи с этим необходимо разрабатывать инструкции по охране труда и перечень СИЗ для сотрудников лаборатории, руководствуясь достаточно большим количеством нормативных актов, таких как:

- Приказ Минтруда России от 19.04.2017 № 371н «Об утверждении Правил по охране труда при использовании отдельных видов химических веществ и материалов»;

- Приказ Минтруда России от 17.08.2015 № 552н «Об утверждении Правил по охране труда

при работе с инструментом и приспособлениями», ПОТ РО-14000-002-98;

- Приказ Минтруда России от 9.12.2014 г. № 997н «Об утверждении Типовых норм бесплатной выдачи специальной одежды, специальной обуви и других средств индивидуальной защиты работникам сквозных профессий и должностей всех видов экономической деятельности, занятым на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, а также на работах, выполняемых в особых температурных условиях или связанных с загрязнением»;

- Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 28.03.2014 г. № 155н «Об утверждении Правил по охране труда при работе на высоте»;

- Приказ Минтруда России от 24.07.2013 № 328н (ред. от 19.02.2016) «Об утверждении Правил по охране труда при эксплуатации электроустановок»;

- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 1.06.2009 г. № 290н «Об утверждении Межотраслевых правил обеспечения работников специальной одеждой, специальной обувью и другими средствами индивидуальной защиты»;

- Положение «Обеспечение безопасности производственного оборудования» (утв. Минэкономики РФ 20.01.1998 г.);

- «ПОТ РО 14000-005-98. Положение. Работы с повышенной опасностью. Организация проведения», раздел 13. Требования безопасности при обращении с опасными химическими веществами; раздел 14. Требования безопасности в химических лабораториях;

- «ПОТ Р М-004-97. Межотраслевые правила по охране труда при использовании химических веществ»;

- локальные акты организации: коллективный договор, положение по охране труда;

- эксплуатационная документация на оборудование, приборы и пр., эксплуатируемое в лаборатории;

- и вид трудовых операций и действий, выполняемых сотрудниками лаборатории.

В соответствии с Приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 9 декабря 2014 г. № 997н, в минимальный перечень СИЗ для сотрудников лаборатории в зависимости от направления исследований входят:

1. Физико-механические испытания:

- халат для защиты от общих производственных загрязнений и механических воздействий;

- фартук из полимерных материалов с нагрудником;

- очки защитные;

- средство индивидуальной защиты органов дыхания фильтрующее [5, п. 62].

2. Химический анализ:

- халат для защиты от общих производственных загрязнений и механических воздействий;
- фартук из полимерных материалов с нагрудником;
- перчатки резиновые или из полимерных материалов;
- очки защитные [5, п. 66];
- средство индивидуальной защиты органов дыхания фильтрующее (рисунок 2) или изолирующее.

3. Исследования в области радиометрического, дозиметрического контроля:

- костюм для защиты от общих производственных загрязнений и механических воздействий;
- фартук из полимерных материалов с нагрудником;
- нарукавники из полимерных материалов;
- перчатки с полимерным покрытием [5].

Следует отметить, что данные перечни использования СИЗ в организации при закреплении их в локальных актах могут быть более расширенными и комбинированными, например, в том случае, если сотрудник лаборатории проводит исследования по нескольким направлениям, когда на него воздействует большее количество вредных факторов, либо при проведении исследований без остановки производственного процесса.

В данном случае необходимо руководствоваться статьей 221 Трудового кодекса РФ, которая закрепляет, что «Работодатель имеет право с учетом мнения выборного органа первичной профсоюзной организации или иного представительного органа работников и своего финансово-экономического положения устанавливать нормы бесплатной выдачи работникам специ-

альной одежды, специальной обуви и других средств индивидуальной защиты, улучшающие по сравнению с типовыми нормами защиту работников от имеющихся на рабочих местах вредных и (или) опасных факторов, а также особых температурных условий или загрязнения» [1].

Таким образом, работодатель имеет право расширить перечень средств индивидуальной защиты, которые улучшат обеспечение охраны труда сотрудников лаборатории. Например, в том случае, если сотрудники лаборатории осуществляют радиационно-дозиметрический контроль на промышленном объекте и работают рядом с источниками повышенной опасности (грузоподъемными приспособлениями и т.п.), им будут необходимы средства индивидуальной защиты головы, а если они работают на высоте – СИЗ от падения с высоты, если это шумное производство – средства индивидуальной защиты органов слуха.

Кроме этого, важным нормативным источником, закрепляющим право расширения перечня СИЗ, является Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 1 июня 2009 г. № 290н «Об утверждении Межотраслевых правил обеспечения работников специальной одеждой, специальной обувью и другими средствами индивидуальной защиты», который закрепляет, что при расширении перечня СИЗ работодатель утверждает это локальными нормативными актами на основании результатов проведения специальной оценки условий труда (СОУТ) и с учетом мнения соответствующего профсоюзного или иного уполномоченного работниками органа [6].



Рисунок 2 – Применение средств индивидуальной защиты при утилизации индикаторных трубок в аккредитованной лаборатории гигиенического мониторинга условий труда.

Заключение

Подводя итоги исследования, можно сделать вывод, что обеспечение средствами индивидуальной защиты сотрудников лаборатории

является достаточно многокомпонентной проблемой. Недостатками существующих нормативно-правовых актов является отсутствие конкретного перечня СИЗ для лабораторий,

которые занимаются комплексными исследованиями, в том числе для лабораторий эколого-гигиенического профиля. Данные перечни позволили бы четко регламентировать средства индивидуальной защиты, необходимые для такого вида лабораторий.

Еще одной из проблем является отсутствие четких нормативных рекомендаций по применению межотраслевого законодательства и подзаконных актов, правил обеспечения охраны труда и СИЗ. Работодатели не всегда могут четко определить негативные факторы, воздействующие на сотрудников на рабочем месте и при осуществлении исследований за его пределами. Не всегда результаты специальной оценки условий труда определяют весь круг СИЗ, необходимых сотруднику лаборатории.

При осуществлении выездных исследований на территории заказчика зачастую не проводятся целевые инструктажи по охране труда, а также не останавливается процесс производства, что может повлечь нарушения в сфере охраны труда и техники безопасности.

Таким образом, можно сделать вывод, что данная проблема должна решаться комплексно в следующих направлениях:

1. Пробелы в законодательстве возможно решить принятием положений по охране труда на уровне отдельных ведомств, курирующих направление деятельности лабораторий либо отдельного процесса производства, в которых будет указан четкий перечень обязательных СИЗ;

2. Принятие локальных нормативных актов на уровне организации (коллективного договора, положения по охране труда в организации, перечня СИЗ) позволит четко регламентировать обеспечение СИЗ для сотрудников в зависимости от факторов трудового процесса в помещениях лаборатории и за ее пределами при осуществлении исследований;

3. При осуществлении выездных исследований предварительно необходимо анализировать договоры на оказание услуг с заказчиками и включать норму, предусматривающую ответственность заказчика за необеспечение охраны труда при проведении исследования, за отсутствие целевого инструктажа и за необеспечение приостановления процесса производства при проведении исследования. Данная норма позволит обеспечить охрану труда для сотрудника лаборатории при осуществлении трудовой функции вне рабочего места;

4. Должна проводиться разъяснительная работа с сотрудниками лаборатории о том, что нарушение ими правил использования СИЗ является дисциплинарным проступком, который влечет за собой увольнение за однократное грубое нарушение дисциплины труда, предусмотренное п. д ч. 6 ст. 81 Трудового кодекса РФ –

«нарушения работником требований охраны труда, если это нарушение повлекло за собой тяжкие последствия (несчастный случай на производстве, авария, катастрофа) либо заведомо создавало реальную угрозу наступления таких последствий» [1].

Комплекс данных мероприятий направлен на профилактику неправильного использования СИЗ в лаборатории, что в свою очередь позволит предупредить случаи производственного травматизма и профессиональных заболеваний, а также минимизировать различные профессиональные риски.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30 декабря 2001 г. N 197-ФЗ (с изменениями и дополнениями от 01.11.2019 г.) [Электронный ресурс]:– Справочно-правовая система «Гарант».
2. Официальный сайт Министерства труда РФ: [сайт]. URL: <https://rosmintrud.ru/labour/safety/294/>
3. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики РФ: [сайт]. URL: https://gks.ru/working_conditions
4. Приказ Минтруда России от 19.04.2017 № 371н «Об утверждении Правил по охране труда при использовании отдельных видов химических веществ и материалов» [Электронный ресурс]:– Справочно-правовая система «Гарант».
5. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 9 декабря 2014 г. N 997н «Об утверждении Типовых норм бесплатной выдачи специальной одежды, специальной обуви и других средств индивидуальной защиты работникам сквозных профессий и должностей всех видов экономической деятельности, занятым на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, а также на работах, выполняемых в особых температурных условиях или связанных с загрязнением» [Электронный ресурс]:– Справочно-правовая система «Гарант».
6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 1 июня 2009 г. N 290н «Об утверждении Межотраслевых правил обеспечения работников специальной одеждой, специальной обувью и другими средствами индивидуальной защиты» [Электронный ресурс]:– Справочно-правовая система «Гарант».

Контактные данные:

Автор, ответственный за переписку: Карамышев Николай Петрович, младший научный сотрудник лаборатории гигиенического мониторинга условий труда института гигиены

труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566898.

E-mail: uzelsviazi@mail.ru

Информация об авторах

Баландович Борис Анатольевич, д.м.н., доцент, директор института гигиены труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566898.

E-mail: dr.balandovich@mail.ru

Тулин Николай Юрьевич, младший научный сотрудник института гигиены труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566898.

E-mail: none184@yandex.ru

Курочкина Анна Владимировна, лаборант лаборатории гигиенического мониторинга условий труда института гигиены труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566898.

E-mail: anna-s-k-@yandex.ru

РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ПРОЦЕССАХ АДАПТАЦИИ ЛЕГКИХ К ОДНОКРАТНОЙ И МНОГОКРАТНОЙ ГЛУБОКОЙ ИММЕРСИОННОЙ ГИПОТЕРМИИ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Институт молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск

Бобров И.П.¹, Лепилов А.В.¹, Шахматов И.И.¹, Долгатов А.Ю.¹, Гуддаева З.Н.¹, Крючкова Н.Г.¹, Орлова О.В.¹, Шепелева Н.В.¹, Лушников Е.А.², Бакарев М.А.², Молодых О.П.²

Целью работы стал сравнительный анализ влияния однократной и многократной ежедневной глубокой иммерсионной гипотермии на морфофункциональную активность тучных клеток легких крыс Вистар в эксперименте. Работа была выполнена на 45 крысах. Гипотермию моделировали, помещая животных в индивидуальных клетках в воду температурой 5°C при температуре окружающей среды 7°C. Воздействие холодового фактора прекращали, когда животные достигали глубокой степени гипотермии, критерием которой служила ректальная температура 20–25°C. Материал на гистологическое исследование забирали непосредственно сразу после проведения гипотермии и через 2, 7 и 14 суток. Сразу после воздействия холодового фактора в легочной ткани животных выявляли крупные ТК в состоянии гранулоцитоза. На 2-е сутки эксперимента при многократной гипотермии по сравнению с однократной число ТК в поле зрения возрастало на 37,1%; площадь ТК увеличивалась на 32,2%; количество дегранулирующих ТК возрастало на 14,4%, а содержание компактных форм ТК уменьшалось на 17,9%. На 7-е сутки при многократной гипотермии число ТК в поле зрения возрастало на 32,3%; количество дегранулирующих ТК было больше в 1,9 раза, и содержание компактных форм ТК уменьшалось в 1,4 раза. На 14-е сутки число ТК в поле зрения возрастало в 3,1 раза; количество дегранулирующих ТК было больше в 1,4 раза, а содержание компактных форм ТК уменьшалось в 1,2 раза. Таким образом, ТК являются важным элементом в долговременной адаптации легких при воздействии многократной глубокой иммерсионной гипотермии.

Ключевые слова: гипотермия, легкие, тучные клетки, адаптация.

The research objective was to compare the effect of single and multiple daily deep immersion hypothermia on the morphofunctional activity of lung mast cells in Wistar rats in the experiment. The study was conducted on 45 rats. Hypothermia was modeled by placing animals in individual cages in water at a temperature of 5°C with the environment temperature of 7°C. The impact of the cold factor was stopped when animals reached a deep degree of hypothermia, the criterion of which was rectal temperature of 20–25°C. The material for histological examination was taken immediately after hypothermia and after 2, 7, and 14 days. Immediately after the impact of the cold factor, large MC were detected in a state of agranulocytosis in the animal pulmonary tissue. On the 2nd day of the experiment, with multiple hypothermia compared to the single one, the number of MC in the field of view increased by 37.1%; the area of MC increased by 32.2%; the number of degranulating MC increased by 14.4%, and the content of compact forms of MC decreased by 17.9%. On the 7th day, with multiple hypothermia, the number of MC in the field of view increased by 32.3%; the number of degranulating MC was 1.9 times more, and the content of compact forms of MC decreased by 1.4 times. On the 14th day, the number of MC in the field of view increased by 3.1 times; the number of degranulating MC was 1.4 times more, and the content of compact forms of MC decreased by 1.2 times. Thus, MC are an important element in the long-term adaptation of lungs under the impact of multiple deep immersion hypothermia.

Key words: hypothermia, lungs, mast cells, adaptation.

В последние годы в Российской Федерации наметилась четкая тенденция к увеличению заболеваний органов дыхания, что в большей степени связано с воздействиями факторов внешней среды, в частности, холода [1]. В сибирской части такие заболевания, как бронхит, пневмония, бронхиальная астма занимают ведущие места в структуре заболеваемости населения [2]. Это связано, прежде всего, с тем, что органы дыхания непосредственно контактируют с холодным воздухом, их значительно сложнее пре-

дохранять от воздействия холодового фактора, и поэтому они наиболее часто страдают от действия низких температур [3]. Также своеобразие состояния внутренней среды организма в климатических условиях Сибири значительно чаще, чем у жителей умеренных широт, приводит к затяжному течению заболеваний органов дыхания и развитию obstructивных процессов.

Изучение адаптивных компенсаторно-приспособительных реакций внутренних органов животных и человека (легких, печени, миокар-

да, почек, щитовидной железы) при воздействии холода привлекает внимание исследователей, поскольку болезни этих органов очень часто принимают хроническое течение именно в тех регионах, где организм подвергается воздействию низких температур (Сибирь, Дальний Восток). Раскрытие механизмов адаптации к данному повреждающему фактору может помочь при разработке новых адаптогенов [4].

Изучение активности тучных клеток (ТК) имеет важные терапевтические аспекты [5]. В клинике внутренних болезней на сегодняшний день морфофункциональная активность ТК изучается при таких заболеваниях, как атеросклероз [6], инфаркт миокарда [7], дилатационная кардиомиопатия [8], миокардиты [9]. Также выявлена важная роль ТК в процессах регенерации различных тканей [10, 11], при гипоксических состояниях [12], стрессе [13, 14, 15]. Они могут стимулировать процессы канцерогенеза [16, 17, 18, 19].

Морфологические основы процессов адаптации в органах при гипотермии активно исследуются в последнее время [20, 21, 22]. ТК имеют важное значение при компенсаторно-приспособительных адаптационных реакциях организма на действие различных повреждающих экстремальных факторов, гипотермию в том числе. Перераспределение и миграция ТК между внутренними органами и тканями при стрессе и действии экзогенных и эндогенных повреждающих факторов можно рассматривать в рамках адаптационного синдрома [23]. Все это позволило некоторым авторам высказать мысль о том, что ТК являются единой самостоятельной регуляторной системой организма.

Изучение ТК в легочной ткани имеет важное клиническое значение, так как они вступают во взаимодействие с клеточным и стромальным микроокружением, имеют прямые и обратные взаимосвязи с иммунной, эндокринной и нервной системами организма [24]. При экзоцитозе гранул из ТК выделяется гистамин, который стимулирует секрецию слизи бокаловидными клетками и клетками желез подслизистого слоя трахеи и бронхов. Также гистамин ТК вызывает спазм гладкой мускулатуры мелких бронхов и бронхиол и повышение проницаемости капилляров межальвеолярных перегородок. ТК активируют фибробласты, макрофаги, стимулируют миграцию в легочную ткань нейтрофилов, лимфоцитов и поэтому играют важнейшую роль в иммунных реакциях. Но, несмотря на активное изучение ТК в респираторной системе в условиях физиологии и патологии, при воздействии на легочную ткань эндогенных экстремальных факторов, гипотермии в том числе, их морфофункциональная активность изучена недостаточно.

Целью исследования являлся сравнительный анализ морфофункциональной активности ТК легких крыс Вистар при однократной и многократной глубокой водной гипотермии.

Материалы и методы

Исследование было проведено на самцах крыс линии Вистар, массой 200–240 граммов (N=45). Животных подвергали однократной (n=20) и многократной (n=20) глубокой иммерсионной гипотермии (ГИГ). Гипотермию моделировали следующим образом: животных, которые находились в индивидуальных клетках, помещали в воду температурой 5°C при температуре окружающей среды 7°C. Воздействие холодового фактора прекращали, когда животные достигали глубокой степени гипотермии, критерием которой служила ректальная температура 20–25°C. Время воздействия холодового фактора в среднем составляло 40±5 мин. Непосредственно сразу после прекращения охлаждения, через 2, 7 и 14 дней животные выводились из эксперимента декапитацией, в каждой группе было по 5 крыс. Контрольную группу составляли 5 крыс, которых в индивидуальных клетках помещали в воду температурой 30°C при температуре окружающей среды 22–25°C. Время экспозиции в контрольной группе соответствовало времени экспозиции в опытной группе. Использование крыс в эксперименте осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте, и Директивами 86/609/ЕЕС.

Для гистологического исследования кусочки ткани легких в течение 24–48 часов фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, после чего обрабатывали в автомате TISSUE-TEK VIPTM6 (Sakkura, Nagano, Japan) с последующей заливкой в парафин в станции парафиновой заливки TISSUE-TEK TEC 5 (Sakkura, Nagano, Japan). Срезы толщиной 5–7 мкм изготавливали на роторном микротоме Accu-Cut SRM (Sakkura, Japan). Препараты окрашивали гематоксилин-эозином в автостейнере TISSUE-TEK Prisma (Sakkura, Nagano, Japan). ТК выявляли толуидиновым синим BiOvitrum (Санкт-Петербург). Микрофотографию проводили при помощи микроскопа Leica DM 750 E200 (Германия) с цифровой видеокамерой Leica EC3 (Германия) при увеличении x400. Плотность распределения ТК высчитывали в программе Image Tool 3.0. в 5 полях зрения при увеличении микроскопа x400. Поле зрения микроскопа равнялось 0,366 мм². Определяли значение индекса дегрануляции тучных клеток (отношение ТК в состоянии дегрануляции к общему числу анализируемых клеток, выраженное в процентах). Морфометрию ТК осуществляли в морфоме-

трической программе «ВидеоТест-Морфология 5.2».

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 и пакета статистического анализа программы MS Excel 2010. Для каждой из величин высчитывали среднее (М) и ошибку среднего (m). Гипотезу о нормальности распределения вероятности данных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Достоверность данных оценивали с помощью параметрического критерия t-теста Стьюдента. Критическое значение уровня статистической значимости было равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В легких крыс контрольной группы исследования при окраске толуидиновым синим ТК определялись в плевре, в адвентиции бронхов и сосудов. Они имели преимущественно округлую форму и небольшие размеры. Плотность распределения ТК варьировалась от 1 до 4 и в среднем составила $2,0 \pm 0,5$ в поле зрения при увеличении $\times 400$. Площадь ТК была равна $82,5 \pm 3,6$ мкм². Компактных форм ТК,

в которых гранулы располагались компактно, было $87 \pm 10,1\%$. Дегранулирующих форм ТК, когда выявляли явления дегрануляции, было $23 \pm 10,1\%$.

Сразу после воздействия гипотермии. В ткани легких животных сразу после воздействия однократной ГИГ ТК находили преимущественно в перибронхиальной ткани. Они были бледно-фиолетового цвета, имели крупные размеры, округлую или овальную форму. Плотность распределения ТК колебалась от 1 до 6 и в среднем составляла $2,7 \pm 0,8$ в поле зрения. Площадь ТК составила $184,5 \pm 14,9$ мкм². Следует отметить, что значительная часть выявленных ТК пребывала в состоянии опустошения в результате секреции гранул и гранулоцитоллиза. Количество дегранулирующих ТК было равно $75 \pm 17,1\%$; компактных форм ТК было $25 \pm 17,1\%$.

При многократной ГИГ на данном сроке эксперимента число ТК в поле зрения возрастало до $2,9 \pm 0,8$. Площадь ТК увеличивалась до $190,5 \pm 10,9$ мкм². Содержание дегранулирующих ТК составило $78 \pm 16,1\%$. Компактных форм ТК было $22 \pm 16,1\%$. (рисунок 1; таблицы 1, 2).

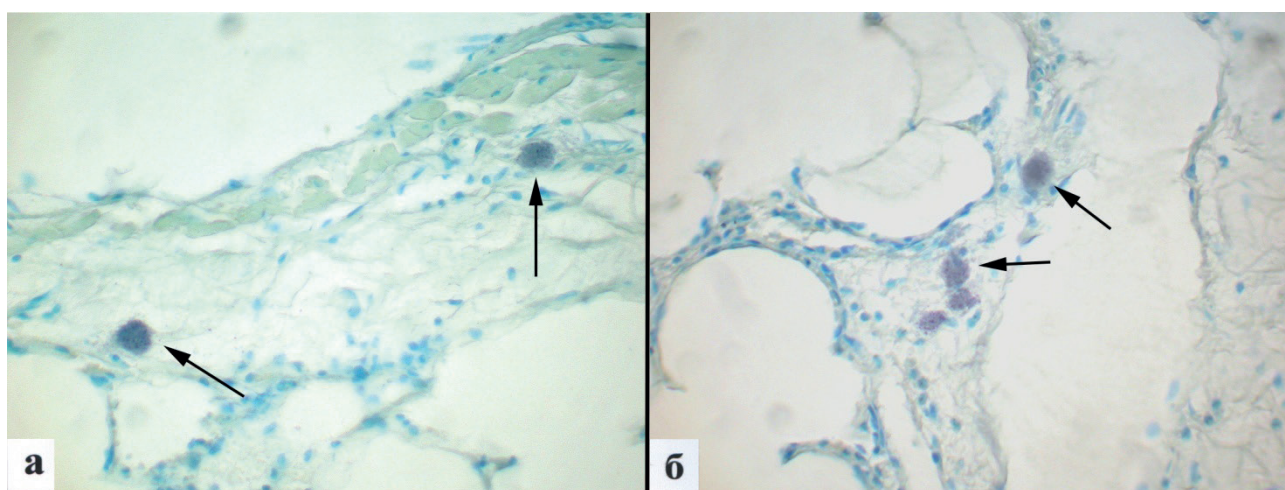


Рисунок 1 – ТК (показаны стрелками) в состоянии опустошения и гранулоцитоллиза непосредственно после проведения гипотермии: а) при однократной ГИГ; б) при многократной ГИГ. Окраска толуидиновым синим. Увеличение $\times 400$.

Таблица 1

Количественные и морфометрические параметры ТК легочной ткани крыс при проведении однократной глубокой водной гипотермии

Параметры тучных клеток	День эксперимента			
	Сразу после гипотермии (I)	2-ой день (II)	7-ой день (III)	14-й день (IV)
Количество ТК	$2,5 \pm 0,8$	$6,6 \pm 0,5$	$8,0 \pm 1,0$	$4,3 \pm 0,3$
Количество компактных ТК (%)	$25 \pm 17,1$	$52 \pm 8,9$	$76,7 \pm 8,6$	$70,7 \pm 12,2$
Количество дегранулирующих ТК (%)	$75 \pm 17,1$	$48 \pm 8,9$	$23,3 \pm 8,6$	$29,3 \pm 12,2$
Площадь ТК (мкм ²)	$184,5 \pm 14,9$	$84,2 \pm 3,5$	$107,9 \pm 7,3$	$90,8 \pm 6,2$

Примечание: для количества ТК: $P_{I-II}, P_{I-III}, P_{I-IV} < 0,01$, $P_{II-III}, P_{II-IV} < 0,04$, $P_{III-IV} < 0,001$. Для количества компактных ТК: $P_{I-II}, P_{I-III}, P_{I-IV} < 0,001$, $P_{II-III} < 0,01$. Для количества дегранулирующих ТК: $P_{I-II}, P_{I-III}, P_{I-IV} < 0,03$, $P_{II-III} < 0,04$. Для площади ТК: $P_{I-II}, P_{I-III}, P_{I-IV} < 0,000005$, $P_{II-III} < 0,0004$.

Таблица 2

Количественные и морфометрические параметры ТК легочной ткани крыс при проведении многократной глубокой водной гипотермии

Параметры тучных клеток	День эксперимента			
	Сразу после гипотермии (I)	2-ой день (II)	7-ой день (III)	14-й день (IV)
Количество ТК	2,9±0,8	10,5±0,8	10,3±0,6	13,4±1,9
Количество компактных ТК (%)	22±16,1	42,7±4,2	54,7±2,9	58,5±4,3
Количество дегранулирующих ТК (%)	78±16,1	56,3±4,2	45,3±2,9	42,5±4,3
Площадь ТК (мкм ²)	190,5±10,9	124,2±7	100,2±3,0	88,0±6,2

Примечание: для количества ТК: $P_{I-II}, P_{I-III}, P_{I-IV} < 0,01$. Для количества компактных ТК: $P_{I-II}, P_{I-III}, P_{I-IV} < 0,001$. $P_{II-III} < 0,01$. Для количества дегранулирующих ТК: $P_{I-II}, P_{I-III}, P_{I-IV} < 0,03$. $P_{II-III} < 0,04$. Для площади ТК: $P_{I-II}, P_{I-III}, P_{I-IV} < 0,00004$. $P_{II-III} < 0,03$. $P_{III-IV} < 0,04$.

На 2-е сутки постгипотермического периода после однократной ГИГ ТК располагались группами в стенках утолщенных межалвеолярных перегородок. Они были небольшого размера, имели округлую или овальную форму. Плотность распределения ТК варьировалась от 4 до 10 и в среднем составила $6,6 \pm 0,5$ в поле зрения. Площадь ТК в среднем была равна $84,2 \pm 3,5$ мкм². Количество компактных ТК составило

$52,0 \pm 8,9\%$, ТК в состоянии дегрануляции – $48,0 \pm 8,9\%$.

При многократной ГИГ число ТК в поле зрения возрастало на 37,1%. Площадь ТК увеличивалась на 32,2%. Содержание дегранулирующих ТК возрастало на 14,4%, а количество компактных форм ТК уменьшалось на 17,9% соответственно (рисунок 2; таблицы 1, 2).

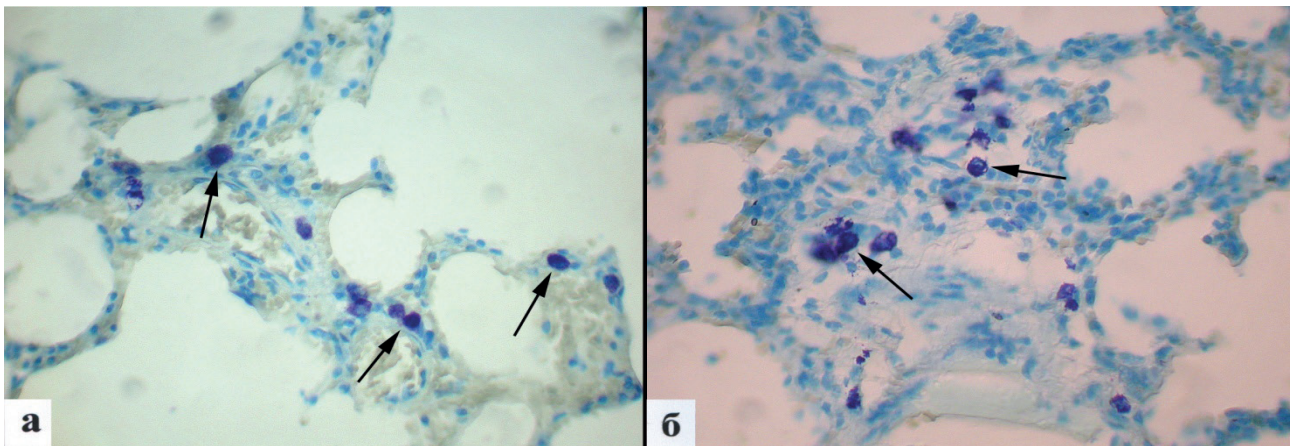


Рисунок 2 – ТК (показаны стрелками) в легком крысы на 2-е сутки эксперимента: а) при однократной ГИГ; б) при многократной ГИГ. Окраска толуидиновым синим. Увеличение $\times 400$.

На 7-е сутки постгипотермического периода после однократной ГИГ отмечали миграцию ТК из межалвеолярных перегородок в перибронхиальную соединительную ткань. На этом сроке эксперимента морфометрические параметры ТК значительно отличались от предыдущего срока: они имели интенсивную фиолетовую окраску, удлинённую или неправильную форму и крупные размеры. Плотность распределения ТК колебалась от 6 до 12 и в среднем была равна $8,0 \pm 1,0$ в поле зрения, площадь их возрастала до $107,9 \pm 7,35$ мкм². Компактных ТК было $76,0 \pm 8,6\%$, дегранулирующих клеток – $23,3 \pm 8,6\%$.

При многократной ГИГ содержание ТК в поле зрения возрастало на 32,3%. Площадь ТК существенно не изменялась. Число дегранулирующих ТК было больше в 1,9 раза, а количество компактных форм ТК уменьшалось в 1,4 раза соответственно (рисунок 3; таблицы 1, 2).

На 14-е сутки постгипотермического периода при однократной ГИГ ТК располагались в перибронхиальной ткани преимущественно поодиночке или небольшими группами. ТК имели небольшие размеры, большинство их было округлой формы. Плотность распределения ТК варьировалась от 3 до 5 и в среднем составила $4,3 \pm 0,3$ в поле зрения, площадь клеток в среднем была равна $90,8 \pm 6,2$ мкм². Число компактных ТК было $70,7 \pm 13,2\%$, количество клеток в состоянии дегрануляции – $29,3 \pm 12,2\%$.

При многократной ГИГ количество ТК в поле зрения возрастало в 3,1 раза. Площадь ТК достоверно не изменялась. Число дегранулирующих ТК было больше в 1,4 раза, а содержание компактных форм ТК уменьшалось в 1,2 раза соответственно (рисунок 4; таблицы 1, 2).

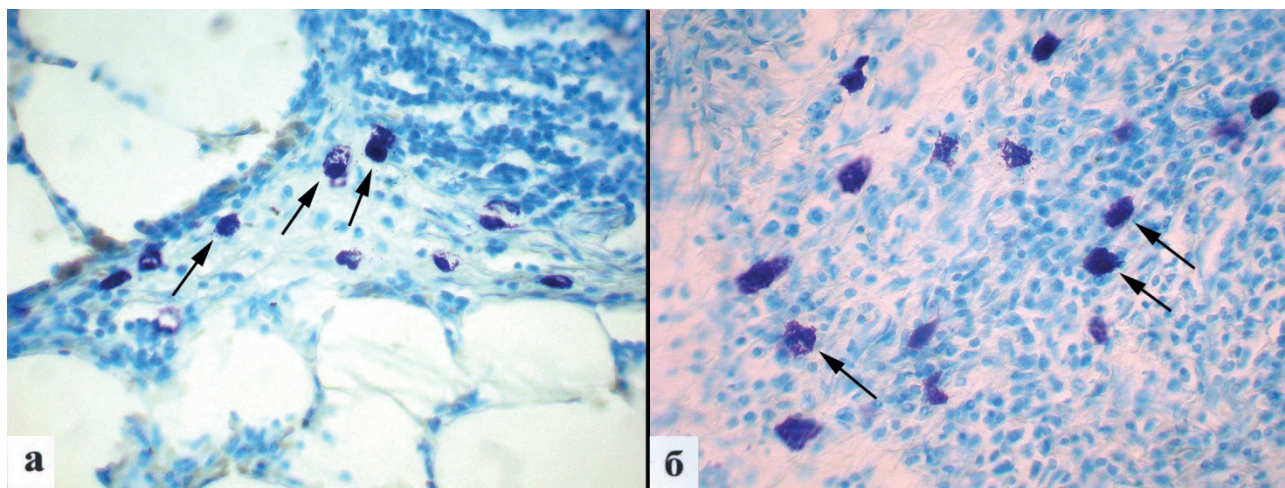


Рисунок 3 – ТК (показаны стрелками) в легком крысы на 7-е сутки эксперимента: а) при однократной ГИГ; б) при многократной ГИГ. Окраска толуидиновым синим. Увеличение x400.

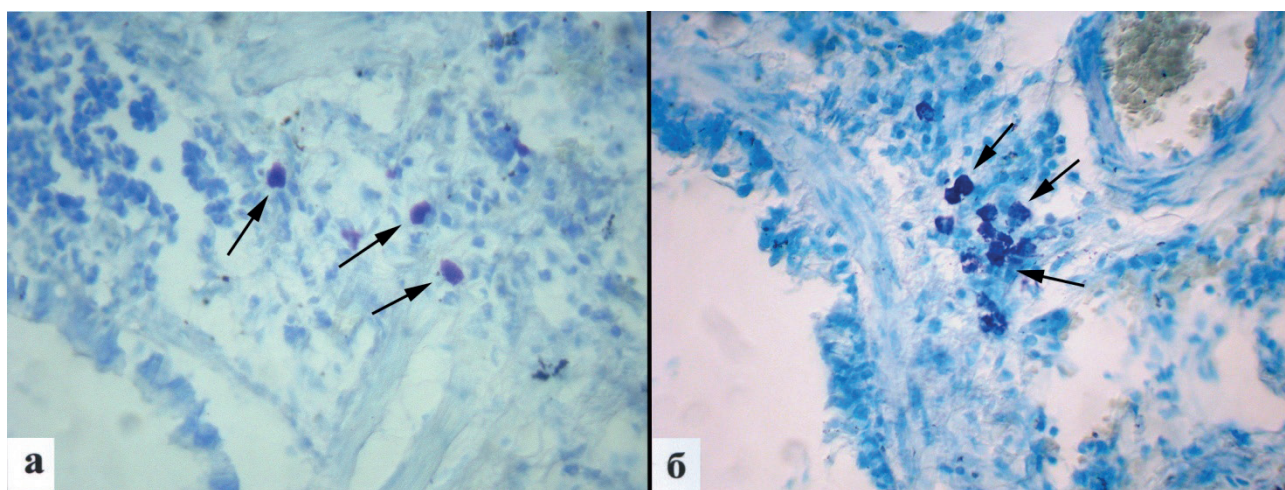


Рисунок 4 – ТК (показаны стрелками) в легком крысы на 14-е сутки эксперимента: а) небольшое число ТК в перибронхиальной ткани при однократной ГИГ; б) большое количество ТК в перибронхиальной ткани при многократной ГИГ. Окраска толуидиновым синим. Увеличение x400.

В исследовании был проведен сравнительный анализ морфофункциональной активности ТК при однократной и многократной ГИГ. Выявлено, что непосредственно сразу после однократной ГИГ система ТК находилась в состоянии истощения, большинство мастоцитов было в состоянии тотальной дегрануляции и гранулолизиса. На 2-ой день постгипотермического периода число ТК возрастало, клетки имели небольшие размеры, большая их часть находилась в капиллярах утолщенных межалвеолярных перегородок, что может указывать на миграцию молодых форм ТК в легочную ткань из кровяного русла. Миграцию ТК в легкие при гипотермии, на наш взгляд, следует рассматривать в рамках адаптационного синдрома. Аналогичные данные получили и другие авторы. Так, Арташян О.С. и соавт. (2012) в экспериментах на крысах, подвергнутых иммобилизационному стрессу, также выявили перераспределение ТК между органами: наблюдали увеличение содержания ТК в надпочечниках,

печени, кожных покровах, слизистой оболочке желудка и кишечника, в то же время, в костном мозге и тимусе содержание мастоцитов значительно уменьшалось. На 7-ой день постгипотермического периода ТК мигрировали из альвеол в перибронхиальную соединительную ткань, а число дегранулирующих форм уменьшалось, и на 14-ый день эксперимента содержание ТК в состоянии дегрануляции было наименьшим, а число ТК было близко к норме.

При многократной ежедневной ГИГ по сравнению с однократной динамика изменений в тучноклеточной популяции была иной. На всех сроках эксперимента в ткани легких отмечали плавное возрастание числа ТК и одновременное увеличение содержания дегранулирующих форм клеток. Таким образом, выявлено, что динамика изменений морфофункциональной активности ТК в легочной ткани крыс зависела от длительности воздействия холодового фактора.

Обнаруженные нами различия в динамике морфофункциональной активности ТК при однократной и многократной ГИГ, по нашему мнению, были взаимосвязаны с компенсаторно-приспособительными адаптивными реакциями. Как известно, адаптивные реакции разделяют на два типа: 1) срочную, но неустойчивую и несовершенную адаптацию, и 2) долговременную, устойчивую адаптацию. Срочная адаптивная реакция возникает сразу после начала воздействия повреждающего фактора, и ее реализуют ранее сформированные биологические механизмы. При этом реакция организма осуществляется на пределе физиологических возможностей, и эффекты адаптации срабатывают не в полную силу. Долговременная устойчивая адаптация, напротив, формируется в течение длительного многократного воздействия на организм повреждающего фактора. В итоге происходит постепенное накопление тех или иных морфологических изменений, которые позволяют приобрести органам новые свойства и качества и превратиться из неадаптированных в адаптированные. При этом повышаются функциональные резервы органов, что позволяет им переносить более высокие стрессовые нагрузки.

Результаты проведенного исследования показали, что при многократной ГИГ у крыс формировалась долговременная адаптация бронхолегочного аппарата к холодовому стрессу. Долговременная адаптация в легочной ткани крыс при воздействии гипотермии, по нашему мнению, структурно обеспечивалась увеличением числа эффекторных ТК, а также возрастанием их морфофункциональной активности. Как известно, гипотермия приводит к гипоксии и повреждению тканей организма. ТК экспрессируют рецепторы, которые реагируют на изменения парциального давления кислорода и углекислого газа, поэтому активация ТК при воздействии гипоксического фактора является закономерным процессом [25].

Заключение

Таким образом, при многократной ежедневной ГИГ в ткани легких крыс формируются явления долговременной адаптации, структурным проявлением которой является увеличение числа эффекторных ТК и возрастание их морфофункциональной активности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Красавина Н.П., Целуйко С.С., Доровских В.А. Морфофункциональная характеристика соединительной ткани органов дыхания при общем охлаждении организма на фоне

медикаментозной коррекции. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2002; 1: 8-12.

2. Целуйко М.Т. Морфофункциональная характеристика бронхов при общем охлаждении организма. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2004; 18: 68-74.

3. Шаповаленко Н.С., Доровских В.А., Целуйко С.С., Сластин С.С., Чжоу С.Д., Ли Ц. Морфофункциональные изменения трахеи крыс при холодовом стрессе на фоне введения реамберина и элеутерококка. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2011; 39: 33-39.

4. Ли О.Н., Доровских В.А., Целуйко С.С., Штарберг М.А., Чжоу С.Д., Ли Ц. Гистофизиология легких крыс при холодовом воздействии на фоне введения арабиногалактана. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2011; 39: 40-42.

5. Гавришева Н.А., Ткаченко С.Б. Тучные клетки в норме и рот патологии. *Кардиология*. 2003; 6: 59-65.

6. Жданов В.С., Дробкова И.П., Черпаченко Н.М., Сироткин В.Н. Изучение роли популяции тучных клеток интимы аорты в развитии атеросклероза у человека. *Кардиология*. 2002; 11: 4-8.

7. Ерохина И.Л., Мартынова М.Г., Моисеева О.М., Емельянова О.И. Активация тучных клеток при экспериментальном инфаркте миокарде у 3-недельных крысят. *Цитология*. 2006; 8(48): 661-664.

8. Patella V., Marino I., Lamparter B. Immunologic and non-immunologic release of histamine and tryptase from human heart mast cells. *Inflamm. Res.* 1995; 44: 22-23.

9. Patella V., de Crescenzo G., Marino I. Eosinophil granule proteins activate human heart mast cells. *J. Immunol.* 1996; 157: 1219-1225.

10. Арташян О.С., Юшков Б.Г. Участие тучных клеток в процессе репаративной регенерации печени. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2011; 2 (35): 9-10.

11. Юшков Б.Г. Клетки иммунной системы и регуляция регенерации. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 4(16): 94-105.

12. Юшков Б.Г., Климин В.Г., Арташян О.С. Тучные клетки и гипоксия. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2006; 1(11): 45-48.

13. Соляникова Д.Р., Брюхин Г.В. Характеристика компенсаторно-приспособительных реакций популяции тучных клеток щитовидной железы половозрелого потомства с хроническим экспериментальным поражением печени в условиях иммобилизационного стресса. *Вестник Челябинского государственного университета*. 2013; 7(298): 119-123.

14. Долгатов А.Ю., Бобров И.П., Лепилов А.В., Крючкова Н.Г., Алымова А.А., Лушникова Е.Л., Молодых О.П. Морфофункциональная характеристика тучноклеточной популяции пе-

чени белых крыс при глубокой иммерсионной гипотермии (экспериментальное исследование). *Бюллетень медицинской науки*. 2018; 3(11): 24-28.

15. Бобров И.П., Лепилов А.В., Гулдаева З.Н., Долгатов А.Ю., Алымова Е.Е., Крючкова Н.Г., Лушников Е.Л., Молодых О.П. Тучноклеточная инфильтрация легких крыс после гипотермии. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;1.

16. Лазарев А.Ф., Бобров И.П., Черданцева Т.М., Климачев В.В., Брюханов В.М., Авдалян А.М., Лубенников В.А., Гервальд В.Я. Тучные клетки и опухолевый рост. *Сибирский онкологический журнал*. 2010; 4(46): 59-63.

17. Бобров И.П., Черданцева Т.М., Бобров И.П., Лазарев А.Ф., Климачев В.В. Интратуморальные стромальные тучные клетки при почечно-клеточном раке: клинко-морфологические сопоставления. *Российский онкологический журнал*. 2017; 1(22): 21-25.

18. Бобров И.П., Черданцева Т.М., Крючкова Н.Г., Лепилов А.В., Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Климачев В.В., Климачев И.В., Мяделец М.Н., Казарцев А.В., Малинина Е.И. Диагностическое и прогностическое значение исследования тучных клеток при раке почки. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 3.

19. Черданцева Т.М., Бобров И.П., Авдалян А.М., Климачев В.В., Казарцев А.В., Крючкова Н.Г., Климачев И.В., Мяделец М.Н., Лепилов А.В., Лушников Е.Л., Молодых О.П. Тучные клетки при раке почки: клинко-морфологические взаимосвязи и прогноз. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017; 6(163): 768-773.

20. Бобров И.П., Лепилов А.В., Крючкова Н.Г., Долгатов А.Ю., Гулдаева З.Н., Орлова О.В., Шепелева Н.В., Лушников Е.Л., Бакарев М.А., Молодых О.П. Морфофункциональная характеристика ядер гепатоцитов печени крыс после воздействия гипотермии. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;6.

21. Бобров И.П., Лепилов А.В., Крючкова Н.Г., Долгатов А.Ю., Гулдаева З.Н., Орлова О.В., Кирей Е.Д., Лушников Е.Л., Бакарев М.А., Молодых О.П. Особенности реорганизации хроматина ядер гепатоцитов печени крыс после воздействия гипотермии. *Вестник научных конференций*. 2019; 10-3(50): 33-36.

22. Гулдаева З.Н., Бобров И.П., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Крючкова Н.Г., Фоминых С.А., Малинина Е.И., Алымова Е.Е., Соседова М.Н., Лушников Е.Л., Бакарева М.А., Молодых О.П. Ретроспективный анализ патоморфологических изменений в легких у людей, погибших от смертельной гипотермии. *Бюллетень медицинской науки*. 2019; 2: 38-44.

23. Арташян О.С., Юшков Б.Г., Храмова Ю.С. Морфологические аспекты участия туч-

ных клеток в формировании общего адаптационного синдрома. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012; 3(15): 22-25.

24. Красавкина Н.П., Целуйко С.С., Доровских В.А. Тучные клетки органов дыхания и перспективы их изучения (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2004; 19: 74-79.

25. Яглова Н.В., Яглов В.В. Секретция тучных клеток щитовидной железы при воздействии тиреотропного гормона. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2012; 2: 36-40.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Бобров Игорь Петрович, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник, заведующий морфологической лабораторией Центра медико-биологических исследований Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 408439.

E-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru

Информация об авторах

Лепилов Александр Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 408439.

E-mail: lepilov@list.ru

Шахматов Илья Ильич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: (3852) 566928.

E-mail: iish59@yandex.ru

Долгатов Андрей Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 408439.

E-mail: adolgov@yandex.ru

Гулдаева Залина Нафаельевна, аспирант кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 408439.

E-mail: guldaeva@yandex.ru

Крючкова Наталья Геннадьевна, ассистент кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: cruckova@yandex.ru

Орлова Ольга Владимировна, старший преподаватель кафедры биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: (3852) 566926.
E-mail: bioekol@agmu.ru

Шепелева Наталья Владимировна, старший преподаватель кафедры биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: (3852) 566926.
E-mail: bioekol@agmu.ru

Лушников Елен Леонидовна, д.б.н., профессор, академик РАЕН, директор Института молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фун-

даментальной и трансляционной медицины, заведующая отделом молекулярно-клеточной биологии и морфологии, заведующая лабораторией цитологии и клеточной биологии, г. Новосибирск.
639117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.
Тел.: (383) 3348003.
E-mail: pathol@inbox.ru

Бакарев Максим Александрович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией морфологии важнейших заболеваний Института молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск.
639117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.
Тел.: (383) 3348003.
E-mail: pathol@inbox.ru

Молодых Ольга Павловна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией механизмов патологических процессов Института молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск.
639117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.
Тел.: (383) 3348003.
E-mail: pathol@inbox.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛИН СИБИРСКОГО РЕГИОНА ДЛЯ СОЗДАНИЯ КОМПОЗИТОВ НА ИХ ОСНОВЕ

Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России, г. Северск

Клопотова Н.Г., Сидорина Н.Г., Бородина М.Г., Король Е.А., Пушкарева Т.А.

В работе на примере исследования месторождений глин сибирского региона рассмотрены информативные параметры их оценки для использования в лечебной практике и косметологии, создания и хранения биологически активных композитов на их основе. Приведены результаты исследования глин, распространенных в границах Кемеровской области, Алтайского края. Рентгенофазным и спектральным анализами установлены основные элементы микрокристаллического строения, характерные для каолиновых и полиминеральных глин, их химический состав. Наряду с нормируемыми показателями безопасности определены адсорбционная способность, емкость катионного обмена, важные для использования глин в целях медицины. Показано, что унифицированным критерием, определяющим важнейшие физические характеристики глины, подготовленной к апплицированию (пластичность, адсорбционные, тепловые и другие), является содержание мельчайших (менее 0,01 мм) составляющих частиц. Обогащение глин биологически активной добавкой углекислотного экстракта пихты сибирской оказало влияние на биохимическое состояние полученных композитов, обеспечило стабильность качественных показателей в динамике хранения. Лечебное использование данного вида сырья способствует реализации направлений ресурсосбережения.

Ключевые слова: глины, информативные параметры, биологически активные добавки, хранение.

Informative parameters of assessment of Siberian clay mines studied as an example were observed in the work for the clay use in therapeutic practice and cosmetology, creation and storage of biologically active composites based on clay. The results of the study of clays spread in the borders of Kemerovo Oblast, Altai Krai are presented. The X-ray phase analysis and spectral analysis established the main elements of microcrystalline structure, characteristic of kaolin and polymineral clays, their chemical composition. Adsorption capacity, cation exchange capacity important for the use of clays for medicine have been identified along with normalized safety indicators. It is shown that the unified criterion defining the most important physical characteristics of clay prepared for application (plasticity, adsorption, thermal and other) is the content of the smallest (less than 0.01 mm) constituent particles. Enrichment of clays with biologically active additive of carbon acid extract of Siberian fir influenced the biochemical state of the resulting composites, ensured the stability of qualitative indicators in storage dynamics. The therapeutic use of this type of raw material contributes to the realization of resource saving directions.

Key words: clays, informative parameters, biologically active additives, storage.

Актуальность научно-поисковых и прикладных исследований по созданию новых лекарственных препаратов на основе компонентов природного происхождения обусловлена задачами повышения уровня и качества здоровья населения, в том числе за счет расширения применения безлекарственных методов воздействия на организм с получением клинически эффективных результатов. Возрастающий спрос на лечебно-оздоровительные природные препараты определил необходимость исследования экономически недорогого и доступного сырья – каолиновой глины (природного сорбента), эффективность которого как теплоносителя показана в сочетанных процедурах при лечении остеоартроза, заболеваний женской половой сферы и др. [1, 2, 3]. Расширение спектра направленного действия данных глин представляется перспективным за счет обогащения их биологически активными добавками различного назначения и создания композитов, применимых лечебно-профилактическими учреждениями и в косметологии.

Комплекс положительных свойств, присущих глинам, кристаллохимическое разнообразие и огромные запасы, сосредоточенные в сибирском регионе, открывают новые возможности для получения на их основе активных модифицированных продуктов. В лечебном использовании данного вида сырья значимы не только ресурсная обеспеченность сырьевыми источниками, но и их качество, экологическая безопасность и ресурсосбережение [4, 5].

Цель работы – на примере исследования глин месторождений сибирского региона определить наиболее информативные параметры качественной оценки для использования в лечебной практике, условия предпроцедурной подготовки, создания и хранения композитов на их основе.

Материалы и методы

Для использования в целях медицины нами исследовались генетически разнообразные природные глины в границах Кемеровской, Новосибирской областей, Красноярского, Алтайского

края и Республики Алтай. Минералогический состав глин устанавливался рентгенографическим анализом. Качество для лечебного применения оценивалось в соответствии с требованиями методических указаний Минздрава РФ №2000/34 «Классификация минеральных вод и лечебных грязей для целей их сертификации», включая органолептические, физико-химические и санитарно-микробиологические показатели [6]. При проведении химических анализов использовались: весовой, спектральный, титриметрический, фотоколориметрический, экстракционно-фотоколориметрический, потенциометрические методы (ГОСТ 26449.1-85, РД 52.24.433-2005, ГОСТ 19723-74, ГОСТ 11306-2013, ГОСТ 10538-87). Контроль радиологических показателей и содержания тяжелых металлов осуществлялся гамма-спектрометрическим (МВИ 15.1.6(2)-14), нейтронно-активационными методами. Санитарно-микробиологические показатели глин оценивались в соответствии с нормативными критериями лечебных грязей (бактерии группы кишечной палочки (БГКП), титр клостридий перфрингенс, количество мезофильных, мезотрофных аэробов и факультативных анаэробов (ОМЧ)), наличием патогенных кокковых и синегнойной палочки, физиологические группы микроорганизмов – методом предельных разведений на селективных средах.

Результаты и обсуждение

Глины представляют собой широко распространенные осадочные породы, состоящие в основном из чрезвычайно мелких по размеру микрокристаллов глинистых минералов, во многом определяющих их свойства. Сравнительная доступность в сочетании с благоприятными характеристиками, присущие глинам (адсорбционные свойства, пластичные, тепловые и др.), позволяют рассматривать их как ценное лечебное сырье.

Объектами исследования в Кемеровской области явились осадочные глины Барзасской группы месторождений на участках: Апрельевском, Вагановском, Мусохрановском, Талдинском, Моховском. В естественном состоянии данные глины разнообразной окраски (белой, красной, охристой, серой и др.), комковатой структуры, без запаха. Их естественная влажность в среднем не превышает 2,0%, редко достигая 4,0%. В минеральном составе, по данным рентгенофазового анализа, преобладают ассоциации тонкоцеллючатого каолинита, в меньшей степени – гидрослюда, монтмориллонита, минералов хлоритовой группы. В химическом составе – оксиды кремния, вариации содержания оксида железа и других определяемых элементов (таблица 1). Полученные значения показателей адсорбционной способности (до 36 мг/г) и емкости катионного обмена (10,31 мг-экв/100 г) глин свидетельствуют о принадлежности исследуемых глин к каолиновым.

Таблица 1

Валовой химический состав глин месторождений Кемеровской области (%)

Месторождение	SiO ₂	Fe ₂ O ₃	Al ₂ O ₃	TiO ₂	MnO	CaO	MgO	SO ₃	P ₂ O ₅
Вагановское (красная)	30,37	22,03	41,55	0,75	0,01	3,92	0,44	0,78	0,02
Мусохрановское (белая)	67,30	0,64	26,91	0,10	0,03	3,74	0,10	1,09	0,02
Моховское (серая)	64,38	6,23	24,85	0,38	0,02	2,44	0,22	1,16	0,02

Результаты гранулометрического анализа позволили выделить участки с суммарным содержанием тонких пылеватых фракций в составе твердой фазы 50% и более, что обеспечивало данным глинам удовлетворительные физические свойства (таблица 2). Дальнейшая подготовка глин заключалась в измельчении и просеивании их через сито с отверстиями 2-3 мм, устранении крупных включений. Основные физико-химические свойства, важные для лечебного применения, исследовались после их увлажнения до оптимальной вязко-пластичной консистенции по показателям: влажности, объемного веса, предельного сопротивления сдвигу, засоренности, соотношению окисленных и восстановленных форм железа, адсорбционной способности, санитарно-микробиологи-

ческим свойствам. Жидкая фракция (грязевой отжим), отделяемая после взаимодействия с глиной, имела разнообразный ионно-солевой состав и характеризовалась вариабельностью реакции среды – от нейтральной до щелочной (рН 7,0–8,9), содержанием бальнеологически ценного компонента – метакремниевой кислоты (до 36 мг/дм³).

Исследованные глины территории Алтайского края и Республики Алтай представляют собой пластовые обнажения, залегают в виде линз, имеют, как правило, полиминеральный, преимущественно иллит-хлоритовый состав. В структуре частиц, слагающих данные глины, по результатам гранулометрического анализа, преобладают пелитовые фракции (менее 0,01 мм), неглинистые частицы состава представ-

лены гидрогетитом размерностью 0,026 мкм. После увлажнения до оптимального для апплицирования состояния, данные глины имели слабощелочную реакцию среды (рН 7,5), адсорбционную способность до 4,5 мг/г, удовлетворительные физико-химические свойства (тепловые, сопротивление сдвигу и др.). Содержание тяжелых металлов в них, установленное

спектральным анализом, показало соответствие нормативным требованиям лечебных грязей (свинец – 0,043 г/г, медь – 0,02 г/г, цинк – 0,027 г/г). Безопасность глин по радиологическому состоянию оценивалась нормативным содержанием естественных (K_{40} – 504 Бк/кг, Ra_{226} – 21 Бк/кг, Th_{232} – 30 Бк/кг) и техногенных (Cs_{137} , Sr_{90}) радионуклидов.

Таблица 2

Гранулометрический состав исследованных глин месторождений Кемеровской области

Участок	Фракции в %, размер в мм			
	0,05-0,01 пыль крупная	0,01-0,005 пыль средняя	0,005-0,001 пыль мелкая	<0,001 ил
Апрельский	22,53	14,83	15,13	17,52
Моховской	21,53	7,69	28,44	15,11
Вагановский	15,3	8,81	13,28	28,49
Мусохрановский	10,52	4,68	18,70	39,43

Удовлетворительные свойства глин исследованных месторождений по физико-химическому, санитарно-микробиологическому состоянию явились основанием для исследования возможности создания композитов на их основе. Известно, что добавленные в лечебную грязь фитокомпоненты могут сообщать ей дополнительные характеристики, усиливающие противовоспалительное, тонизирующее и другие виды воздействия на организм [7]. В качестве биостимулирующей добавки к природным глинам Вагановского (красная) и Моховского

(серая) участков в эксперименте использована водная фракция углекислотного экстракта пихты сибирской, эффективная доза которой составила 0,2% от массы. Полученные композиты исследовались по биохимическим показателям: активность ферментов класса оксиредуктаз (полифенолоксидаза – ПФО, пероксидаза – ПОД), содержание органических веществ (углерода органического – $C_{орг}$), общих липидов и водорастворимого витамина – аскорбиновой кислоты, санитарно-микробиологическое состояние в динамике 1,5 и 3 месяцев хранения (таблица 3).

Таблица 3

Показатели биологической активности композитов на основе глин и экстракта пихты сибирской

Показатели	Исследуемые композиты					
	Глина красная			Глина серая		
	исходная	1,5 мес.	3 мес.	исходная	1,5 мес.	3 мес.
Активность ПФО, мг 1,4 бензохинона/30 мин на 10 г	<0,1	1,89	5,85	13,94	7,53	6,0
Активность ПОД, мг 1,4 бензохинона/30 мин на 10 г	<0,1	6,50	6,67	<0,1	21,73	37,10
$C_{орг}$, %	0,15	0,06	0,04	0,13	0,12	0,2
Липиды, %	0,18	0,06	<0,01	0,22	0,09	<0,01

Внесение пихтового экстракта на начальном этапе увеличило содержание $C_{орг}$ в композитах (в среднем на 30%) на фоне снижения концентрации общих липидов и инактивации определяемых ферментов. К 1,5-месячному сроку в глинах серой разновидности отмечался рост фермента ПФО (в 2 раза по сравнению с исходным содержанием) на фоне стабильности содержания $C_{орг}$ и уровня липидов. Окислительные процессы в дальнейшем сопровождались разрушением липидных структур. Наиболее значительный рост активности по ферменту ПОД (в 30 раз) наблюдался к 3-месячному сроку хранения композитов.

Микробиологические исследования по хранению композитов с экстрактом пихты сибир-

ской выявили стабильность показателей по титру *Cl. Perfringens* (0,1) и синегнойной палочки (отсутствие) во всех образцах в течение 3-месячного срока хранения. Отмечалось значительное снижение мезотрофных, мезофильных аэробов и факультативных анаэробов (общее микробное число – ОМЧ), достоверное влияние экстракта пихты на активность аммонифицирующих бактерий в динамике хранения исследованных разновидностей глин.

Заключение

Оценка разнообразных природных глин для целей медицины и косметологии наряду с установленными критериями (санитарно-микробиологическим, радиологическим и содер-

жание тяжелых металлов) заключается в определении основных образующих элементов и компонентов минерального состава, размера слагающих его частиц. Последнее является не-пременным условием и унифицированным критерием, определяющим ряд важнейших физических характеристик глины, подготовленной к апплицированию: пластичность, адсорбционные, тепловые и другие, что подтверждено тестированием месторождений Кемеровской области, Алтайского края, Республики Алтай и других территорий сибирского региона. Обогащение глины стимулирующей биологически активной добавкой углекислотного экстракта пихты сибирской оказало влияние на биохимическое состояние полученных композитов, выявив различия в скорости протекания процессов окисления полифенольных соединений и преобразование органической составляющей в них, что обеспечило стабильность качественных показателей композитов в динамике хранения. Глины, обогащенные активными добавками, по сравнению с нативными (природными) более привлекательны для использования в курортной деятельности и медицинской реабилитации за счет наличия спектра микро- и макро-элементов, специфических компонентов и др. Данное направление исследования является весьма перспективным и требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Кормишина А.Е., Мизина П.Г., Милентьева Е.С., Козлов Д.В. Новые перспективы использования глины Кимериджинской (голубой) Ундоровской. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Естественные науки*. 2016; 4: 88-96.
2. Карманова Т.А., Морозова Т.Н., Курнявкина Е.А., Куликов В.Ю. *Этапы научного обоснования пелоидотерапии в условиях ОАО Санаторий «Краснозерский»*. Сборник материалов научно-практической конференции «Актуальные вопросы восстановительного лечения в Сибирском регионе». Омск; 2008: 113-114.
3. Караубаева А.А., Сакипова З.Б., Омарова Р.А., Мадьярбекова М.Б. Природное минеральное сырье как источник субстанции для фармацевтической технологии. *Вестник Казахского Национального Медицинского Университета*. 2013; 5(3): 115-117.
4. Лаптева Г.Ф., Лебедев Е.В., Лебедева Г.В., Пашков В.К., Юшков С.А. (сост.) *Целебные свойства глин, общие принципы терапии и опыт использования голубой глины Стан-Бехтемирского месторождения*. Методические рекомендации для врачей. Новосибирск-Томск; 1999: 19.
5. Карелина О.А., Джабарова Н.К., Бородин М.Г., Мирютова Н.Ф., Тицкая Е.В. Лечебные

глины - сырьевая база для развития курорто-рекреационной деятельности регионов юга Сибири. *Курортные ведомости*. 2013; 1: 29-30.

6. Михеева Л.С., Требухов Я.А. (сост.) *Критерии оценки качества лечебных грязей при их разведке, использовании и охране*. Методические указания МЗ № 10-11/40. Москва; 1987: 40.

7. Албулов А.И., Фролова М.А., Самуйленко А.Л., Еремец В.И. и др. Разработка и расширение сферы применения биологически активных препаратов на основе сырья природного происхождения. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии имени Ю.А. Овчинникова*. 2006; 2: 33-34.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Сидорина Наталья Геннадьевна, руководитель испытательной лаборатории природных лечебных ресурсов Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России, г. Северск.

636035, г. Северск, ул. Мира, 4.

Тел.: (3822) 906525.

E-mail: sidorinang@med.tomsk.ru

Информация об авторах

Клопотова Надежда Георгиевна, к.г.н., ведущий научный сотрудник испытательной лаборатории природных лечебных ресурсов Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России, г. Северск.

636035, г. Северск, ул. Мира, 4.

Тел.: (3822) 906525.

E-mail: sidorinang@med.tomsk.ru

Бородин Марина Геннадьевна, младший научный сотрудник испытательной лаборатории природных лечебных ресурсов Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России, г. Северск.

636035, г. Северск, ул. Мира, 4.

Тел.: (3822) 906525.

E-mail: sidorinang@med.tomsk.ru

Король Елена Анатольевна, младший научный сотрудник испытательной лаборатории природных лечебных ресурсов Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России, г. Северск.

636035, г. Северск, ул. Мира, 4.

Тел.: (3822) 906525.

E-mail: sidorinang@med.tomsk.ru

Пушкарева Татьяна Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник испытательной лаборатории природных лечебных ресурсов Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России, г. Северск.

636035, г. Северск, ул. Мира, 4.

Тел.: (3822) 906525.

E-mail: sidorinang@med.tomsk.ru

ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОПУЛЯЦИИ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского, г. Москва

³ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул», г. Барнаул

Хорев Н.Г.^{1,3}, Сапелкин С.В.², Беллер А.В.³, Чичваров А.А.³, Исаков А.В.¹, Ярыгин К.А.¹, Шойхет Я.Н.¹

Цель исследования. Изучение структуры госпитализации ВТЭО и изменения этой структуры за последние 10 лет.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ госпитализации 2 327 больных с ВТЭО за 10-летний период (2010–2019 гг.). В зависимости от периода поступления больные разбиты на 2 группы: первая группа (1 104 пациента) – госпитализированные в период 2010–2014 гг.; вторая группа (1 223 пациента) – поступившие в стационар в период 2015–2019 гг. Проведен анализ структуры госпитализации. Изучена динамика числа госпитализаций нозологических форм ВТЭО.

Результаты и выводы. Не обнаружено статистически значимой разницы в частоте госпитализации ВТЭО, однако имеется тенденция к увеличению общего числа ВТЭО. По полученным данным, ежегодная частота ВТЭО составила 65,5 случая на 100 000 населения в год. Обнаружено значимое увеличение частоты госпитализации пациентов с ТЭЛА. Данный факт может быть связан не только с улучшением диагностики, но и с увеличением интенсивности тромботического процесса. В представленном исследовании учитывались ВТЭО, требующие лечения в специализированном отделении, без учета ВТЭО, рекомендованных к амбулаторному этапу лечения.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), тромбофлебит, тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).

Research objective. To study the structure of VTEC hospitalization and changes in this structure over the last 10 years.

Materials and methods. The retrospective analysis of hospitalization of 2327 patients with VTEC for a 10-year period (2010–2019). Depending on the period of admission, patients were divided into 2 groups: the first group (1104 patients) included people hospitalized in the period of 2010–2014; the second group (1223 patients) – admitted to the hospital in the period of 2015–2019. The structure of hospitalization was analyzed. The dynamics of the number of hospitalizations of VTEC nosological forms was studied.

Results and conclusions. No statistically significant difference was found in the frequency of VTEC hospitalization, but there is a tendency to an increase in the total number of VTEC. According to the data, the annual frequency of VTEC was 65.5 cases per 100 000 population. The significant increase in frequency of hospitalization of PATE patients was found. This fact may be related not only to the improvement of diagnosis, but also to the increase in the intensity of the thrombotic process. The study presented took into account VTEC requiring treatment in a specialized unit, without regard to VTEC recommended for the outpatient stage of treatment.

Key words: venous thromboembolic complications (VTEC), thrombophlebitis, deep vein thrombosis (DVT), pulmonary artery thromboembolia (PATE).

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) – собирательное понятие, включающее в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз (тромбофлебит) поверхностных вен и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Это – третья причина в структуре сердечно-сосудистых смертей в Российской Федерации [1]. Частота ВТЭО достигает 180 случаев на 100 тыс. населения в год [2, 3] и увеличивается с возрастом до 200 случаев на 100 тыс. населения [4]. Данные о тенденциях в заболеваемости ВТЭО ограничены. В исследовании (Worcester VTE), проведенном на материале госпитализаций 5 025 больных с ВТЭО в период 1985–2009 гг., обнаружено увеличение ежегодной частоты ТГВ и ТЭЛА. Данный тренд авторы связывают с улучшени-

ем методов диагностики [5]. В то же время, отсутствуют сведения о структуре госпитальных ВТЭО и изменении этой структуры за последнее время. Поэтому целью исследования было изучение структуры госпитализации больных с ВТЭО и изменения этой структуры за последние 10 лет.

Материалы и методы

Исследование проведено в г. Барнауле (население 709 372 человека). Учитывались все случаи госпитализации больных с ВТЭО в отделение сосудистой хирургии Железнодорожной больницы, оказывающее помощь больным с острыми сосудистыми событиями. Отделение входит в состав городского сосудистого центра,

куда проводится госпитализация всех больных с острыми сосудистыми заболеваниями через день. Круглосуточно в отделении выполняется диагностика поражения с использованием лабораторных методов (D-димер, мозговой натрийуретический пептид и тропонин), дуплексного сканирования, рентгеноконтрастной или КТ-ангиопульмонографии. После верификации заболевания – ТЭЛА высокого или промежуточного риска, флотирующий или окклюзионный тромбоз глубоких вен, сафено-бедренный тромбоз или тромбоз большой подкожной вены на бедре – больные госпитализируются в стационар, где назначается хирургическое или консервативное лечение.

Всего за 10 лет (2010–2019 гг.) госпитализировано 2 327 больных с ВТЭО. В зависимости от интенсивности тромботического процесса эмпирически выделено 6 нозологических форм ВТЭО (рисунок 1). Учитывались случаи ТЭЛА высокого и промежуточного рисков. Критериями отбора больных с флотирующими тромбами нижней полой, подвздошных или бедренных вен были пациенты с имплантированными фильтрами или после тромбэктомии с последующей перевязкой бедренной вены. Крите-

рием включения больных с сафено-бедренным тромбозом или тромбозом большой подкожной вены на бедре было проведение им тромбэктомии из сафено-фemorального соустья с последующим лигированием большой подкожной вены либо изолированной кроссэктомии. В зависимости от вида нозологии дополнительно проводились общепринятые методы лечения, включающие антитромботическую или тромболитическую терапию. В зависимости от периода поступления больные разбиты на 2 группы. Первая группа – 1 104 пациента (47,4%), госпитализированные в первые 5 лет – 2010–2014 гг., и вторая группа – 1 223 пациента (52,6%), поступившие в стационар в следующий 5-летний период – 2015–2019 гг. (рисунок 1).

Анализу подвергнута структура госпитализации. Изучены тенденции в динамике числа госпитализаций нозологических форм ВТЭО, отражающих интенсивность тромботического процесса в различные временные периоды. Данные представлены в виде абсолютных показателей, а также относительных показателей в расчете события на 100 000 населения в год. Частоту признака между группами сравнивали с помощью тестов четырехпольных таблиц.

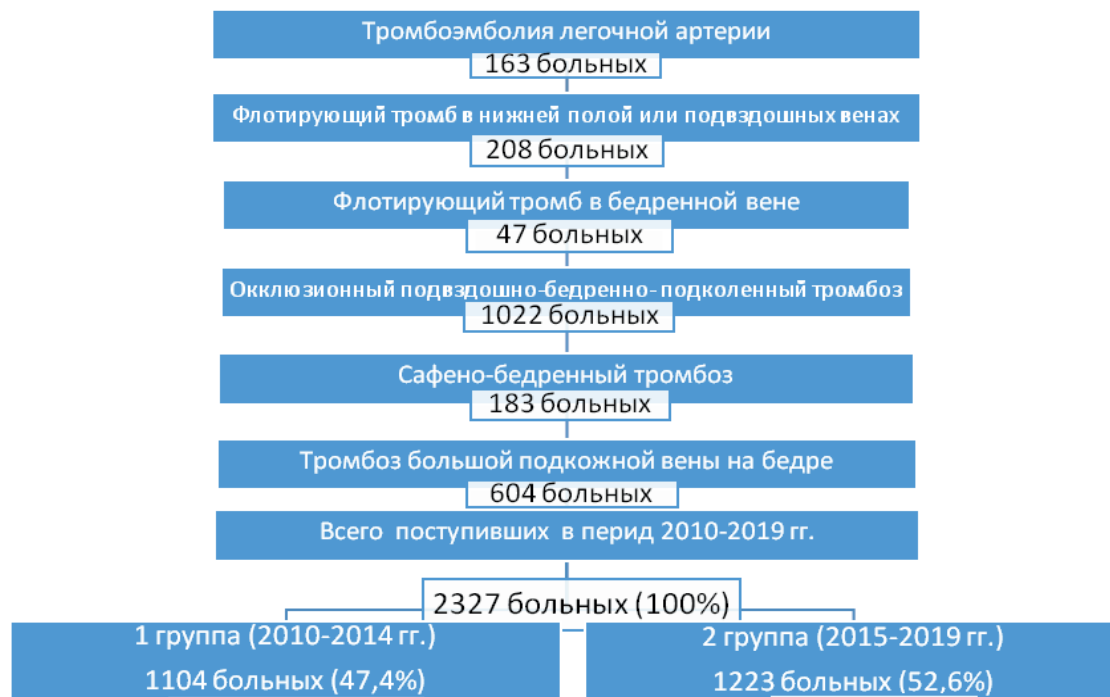


Рисунок 1 – Нозологические формы ВТЭО, эмпирически ранжированные по интенсивности тромботического процесса

Результаты и обсуждение

Ежегодная частота госпитализации на протяжении 10 лет составила 65,5 случая на 100 000 населения в год. Не обнаружено статистически значимой разницы в частоте госпитализации ВТЭО. Сохранялась лишь тенденция увеличения числа ВТЭО. В первой группе (2010–2014 гг.)

она составила 62,2, а во второй (2015–2019 гг.) – 69,5 случая в год.

Сопоставление структуры нозологических форм ВТЭО в разные временные периоды выявило следующие закономерности (таблица 1). Не обнаружено значимых различий в частоте госпитализации больных с флотирующи-

ми тромбами в нижней полой, подвздошных и бедренных венах и тромбофлебитом на бедре. Статистически незначимо уменьшилось число госпитализаций больных с окклюзионным подвздошно-бедренно-подколенным флеботром-

бозом. В то же время, произошло увеличение частоты госпитализации больных с сафено-бедренным тромбозом ($p=0,023$) в 1,5 раза, и в 1,8 раза увеличилось число госпитализируемых больных с ТЭЛА ($p=0,002$).

Таблица 1

Нозологические формы подгрупп госпитализируемых больных в разные временные периоды

Нозологические формы ВТЭО		Группа, периоды				p
		Первая 2010–2014 гг.		Вторая 2015–2019 гг.		
		Абс.	%	Абс.	%	
1.	Тромбоэмболия легочной артерии	58	5,3	105	8,6	0,002
2.	Флотирующий тромб в нижней полой или под- вздошных венах	110	10,0	98	8,1	0,1
3.	Флотирующий тромб в бедренной вене	23	2,1	24	2,0	0,836
4.	Окклюзионный подвздошно-бедренно-подколенный флеботромбоз	553	50,1	569	46,5	0,086
5.	Сафено-бедренный тромбоз	72	6,5	111	9,1	0,023
6.	Тромбоз большой подкожной вены на бедре без рас- пространения в бедренную вену	288	26,1	316	25,8	0,892
Всего		1104	100	1223	100	-

Примечание: абсолютное число случаев госпитализации на 100 000 населения в год.

В сводном отчете Американской ассоциации сердца (АНА) за 2019 г. распространенность ВТЭО в популяции варьируется в пределах 100 случаев на 100 000 населения в год [6]. Одно из первых исследований по изучению популяционной динамики ВТЭО проведено в прошлом веке на группе 2 218 пациентов (Миннесота, США), у которых был зарегистрирован тромбоз глубоких вен или легочная эмболия в течение 25-летнего периода с 1966 по 1990 год. Установлено 117 случаев ВТЭО на 100 000 (тромбоз глубоких вен, 48 на 100 000; ТЭЛА, 69 на 100 000) в год [7]. В нашем исследовании ежегодная частота ВТЭО составила 65,5 случая на 100 000 населения в год. Это связано с регистрацией только госпитальных событий, требующих лечения в специализированном отделении. В приведенных источниках анализу подвергнуты как госпитальные, так и амбулаторные тромботические события.

Данные о ежегодных трендах ВТЭО различны. В работе Silverstein et. al., 1998 частота ТЭЛА была ниже приблизительно на 45% в течение последних 15 лет, в то время как частота тромбоза глубоких вен оставалась постоянной для мужчин во всех возрастных группах, снижалась для женщин моложе 55 лет и увеличивалась для женщин старше 60 лет [7]. Более поздние работы не обнаружили значительного изменения заболеваемости ВТЭО в 1981–2010 гг. [8]. Подобные результаты получены в нашем исследовании. При сопоставлении двух периодов мы не обнаружили статистически значимых разли-

чий в суммарной частоте всех нозологических форм ВТЭО. Среди наиболее часто регистрируемых при госпитализации острых венозных событий – эмбологенный и неэмбологенный тромбоз глубоких вен и тромбофлебит – не обнаружено различий в разные периоды наблюдения.

В то же время, в структуре ВТЭО наиболее значимо увеличивается число больных с ТЭЛА и сафено-бедренным тромбозом. В работе показано увеличение числа случаев ТЭЛА в 1,8 раза и сафено-бедренного тромбоза в 1,5 раза в период с 2010–2014 гг. до 2015–2019 гг. Эта закономерность отмечена в подобных исследованиях других авторов. Заболеваемость ТЭЛА в США увеличилась с 23 на 100 000 в 1993 г. до 65 на 100 000 в 2012 г. [9]. Подобная тенденция наблюдается в Европе (Дания), где, по данным национального регистра, заболеваемость ТЭЛА увеличилась с 45 до 83 на 100 000 с 2004 до 2014 г. Установленные закономерности могут быть связаны как с улучшением диагностики легочной эмболии, так и с увеличением числа этого осложнения тромботического процесса системы нижней полой вены [10]. Если увеличение числа сафено-бедренного тромбоза в 1,5 раза может быть связано с улучшением ультразвуковой диагностики, то рост частоты ТЭЛА в 1,8 раза при отсутствии значимого увеличения других нозологических форм ВТЭО не может найти объяснение только в технологиях диагностических исследований.

Выводы

1. Ежегодная частота госпитализируемых ВТЭО составляет 65,5 случая на 100 000 населения в год.

2. В структуре госпитализации больных с ВТЭО увеличивается число случаев ТЭЛА промежуточного и высокого рисков и растет количество больных с сафено-бедренным тромбозом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В., Скопин А.И., Юрлов И.А. *Сердечно-сосудистая хирургия-2018. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения.* Москва, 2019.
2. Oger E. EPI-GETBP Study Group. Incidence of venous thromboembolism: a communitybased study in Western France. *Thromb Haemost.* 2000; 83(5):657–660.
3. Arcelus J.I., Caprini J.A., Monreal M., Suarez C., González-Fajardo J. The management and outcome of acute venous thromboembolism: a prospective registry including 4011 patients. *J Vasc Surg.* 2003; 38(5):916–922. doi: 10.1016/S0741
4. Fowkes F.J., Price J.F., Fowkes F.G. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25(1):1–5.
5. Huang W., Goldberg R.J., Anderson F.A., Kiefe C.I., Spencer F.A. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: The Worcester VTE Study (1985–2009). *Am J Med.* 2014; 127:829–839.
6. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139: e56 28. doi:10.1161/CIR.0000000000000659
7. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585–593.
8. Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:370–372. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.162545
9. Smith S.B., Geske J.B., Kathuria P., Cuttica M., Schimmel D.R., Courtney D.M., Waterer G.W., Wunderink R.G. Analysis of national trends in

admissions for pulmonary embolism. *Chest.* 2016;150:35–45. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.638

10. Цибульский Н.А., Фролова Э.Б., Абдрахманова А.И., Тухватуллина Г.В. Современные проблемы патогенеза и диагностики тромбоэмболии легочной артерии. *Практическая медицина.* 2020;18(1): 8-12. doi: 10.32000/2072-1757-2020-1-8-1

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Хорев Николай Германович, д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: (3852) 201256. E-mail: xorev-ng@mail.ru

Информация об авторах

Сапелкин Сергей Викторович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, ученый секретарь диссертационного совета НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, г. Москва. 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27. Тел.: +7 (499) 2372553. E-mail: vishnevskogo@ixv.ru

Беллер Александр Викторович, к.м.н., заведующий отделением сосудистой хирургии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул», г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20, к2. Тел.: (3852) 201257. E-mail: beller-alexandr@mail.ru

Чичваров Артем Алексеевич, ординатор отделения сосудистой хирургии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул», г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20, к2. Тел.: (3852) 201258. E-mail: orig.xi@gmail.com

Шойхет Яков Нахманович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75. Тел.: (3852) 268233. E-mail: science@agmu.ru

УДК 618.2:616-071(571.15)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²Алтайский краевой клинический перинатальный центр, г. БарнаулДударева Ю.А.^{1,2}, Шипилов А.А.², Гурьева В.А.¹, Зубова И.М.¹

Пренатальная диагностика часто встречающихся хромосомных aberrаций плода является одним из основных методов дородовой диагностики врожденных заболеваний. Целью настоящего исследования являлась оценка наиболее эффективных маркеров хромосомных aberrаций плода и динамика пренатального выявления данной патологии на территории Алтайского края. На основании анализа данных за период с 2012 по 2019 год проведена оценка дородовой диагностики хромосомной патологии плода в Алтайском крае по результатам пренатального скрининга первого и второго триместра. За последние 5 лет (2015–2019 гг.) осуществлена оценка эффективности пренатального обследования первого и второго триместра. Полученные результаты свидетельствуют о высокой информативности раннего пренатального скрининга. Сочетание эхографических маркеров хромосомных aberrаций плода и результатов биохимического скрининга показало свою максимальную эффективность, в данном случае дородовая диагностика составила 48,7%.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, хромосомные aberrации плода, биохимический скрининг.

Prenatal diagnosis of commonly occurring fetal chromosome aberrations is one of the primary methods for predelivery diagnosis of congenital diseases. The objective of this study was to assess the most effective markers of fetal chromosome aberrations and dynamics of prenatal detection of this pathology in the territory of Altai Krai. Based on the analysis of data for the period from 2012 to 2019, prenatal diagnosis of fetal chromosome pathology in Altai Krai was assessed by the results of prenatal screening of the first and second trimester. The effectiveness of prenatal examination of the first and second trimester was assessed for the last 5 years (2015–2019). The obtained results suggest high informativity of early prenatal screening. The combination of ultrasound markers of fetal chromosome aberrations and biochemical screening results showed its maximum efficacy; in this case, prenatal diagnosis was 48.7%.

Key words: prenatal diagnosis, fetal chromosome aberrations, biochemical screening.

Проблема диагностики хромосомной патологии плода является достаточно актуальной в настоящее время [1, 2]. Большое значение имеет не только медицинский, но и социально-экономический аспект данной проблемы, что, безусловно, связано с заболеваемостью, смертностью, ранней инвалидизацией детей с хромосомной патологией [2]. Несмотря на внедрение современных методов пренатальной диагностики, оценки риска с применением современного программного обеспечения, частота дородовой диагностики при раннем пренатальном скрининге наиболее распространенных хромосомных aberrаций (трисомии по 21,18,13-й хромосомам) составляет 12–60% [3, 4, 5]. В рамках раннего пренатального скрининга беременных, проживающих на территории Российской Федерации, проводится ультразвуковое исследование экспертного уровня в сроке гестации 11–13,6 недели с одновременным исследованием биохимических маркеров (ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (РАРП-А) и свободная β -субъединица хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ)), изучение анамнестических данных, проводится расчет индивидуального риска наиболее часто встреча-

ющейся хромосомной патологии плода путем программного обеспечения Астрайя (Astraia), установленного на модуле Фонд медицины плода [5, 6].

Оценка наиболее эффективных маркеров хромосомной патологии и динамика пренатального выявления хромосомных aberrаций плода на территории Алтайского края и являлась целью настоящего исследования.

Материалы и методы

В ходе анализа данных за период с 2012 по 2019 год была проведена оценка дородовой диагностики хромосомной патологии плода в Алтайском крае по результатам пренатального скрининга первого и второго триместра. Для сравнительного анализа данных за интервал времени с 2012 по 2014 год использованы сведения об обследованиях, проведенных в Алтайской межрегиональной медико-генетической консультации (г. Барнаул).

В рамках программы раннего пренатального скрининга проведено скрининговое ультразвуковое исследование в сроке 11–13,6 недели с целью выявления врожденных пороков развития и общепринятых маркеров хромосом-

ной патологии плода (толщина воротникового пространства, длина костей носа, кровоток в венозном протоке с измерением пульсационного индекса, кровоток через трикуспидальный клапан). Изучались показатели биохимических маркеров (РАРР-А, β -ХГЧ) в 1 триместре, после чего проводилась оценка индивидуального риска с учетом порогового значения (1:100) с помощью программы Astraia.

В сроке беременности 16–18 недель при отсутствии первого скрининга или по дополнительным показаниям медико-генетического консультирования проводился второй биохимический пренатальный скрининг, который включал определение альфа-фетопroteина (АФП), свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и эстриола, далее с помощью программного обеспечения осуществлялся расчет индивидуального риска с пороговой отсечкой 1:250 (PRISCA). Проводилось медико-генетическое консультирование, определялись показания к проведению инвазивных методов пренатальной диагностики. Инвазивная пренатальная диагностика (ИПД) включала забор материала для цитогенетического исследования методом биопсии ворсин хориона и кордоцентеза в зависимости от срока гестации.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Office (Word 2007, Excel 2007), пакета прикладных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., USA).

Для расчета и анализа качественных показателей использовалось абсолютное число и доля этих значений, при этом для расчета доли ис-

пользована следующая формула : $\hat{p} = \frac{m}{n}$, где n – общее число исследуемых пациентов, m из них обладают изучаемым признаком.

Значения долевых показателей представлены в виде доверительных интервалов

$\hat{p} \pm S_{\hat{p}t}$, где $\hat{p}$ – оценка доли;

$S_{\hat{p}t}$ – 95% предельная стандартная ошибка доли. Сравнительный анализ качественных переменных включал построение таблиц сопряженности 2x2, если сумма всех частот в таблице меньше 20, и/или при наличии ожидаемых частот менее 5 использовался точный двусторонний критерий Фишера, при сумме частот более 20 – критерий Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность.

Результаты и обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования, за последние 8 лет, начиная с 2012 года, когда в Алтайском крае на базе Алтайской межрегиональной медико-генетической консультации организован Краевой центр пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребенка, инвазивная пренатальная диагностика (ИПД) проведена у 4324 женщин. В результате проведенных цитогенетических исследований хромосомные aberrации (ХА) выявлены у 547 плодов. Динамика инвазивной пренатальной диагностики и соотношение с пренатально диагностированными случаями ХА плода за 2012–2019 гг. показана на рисунке 1.

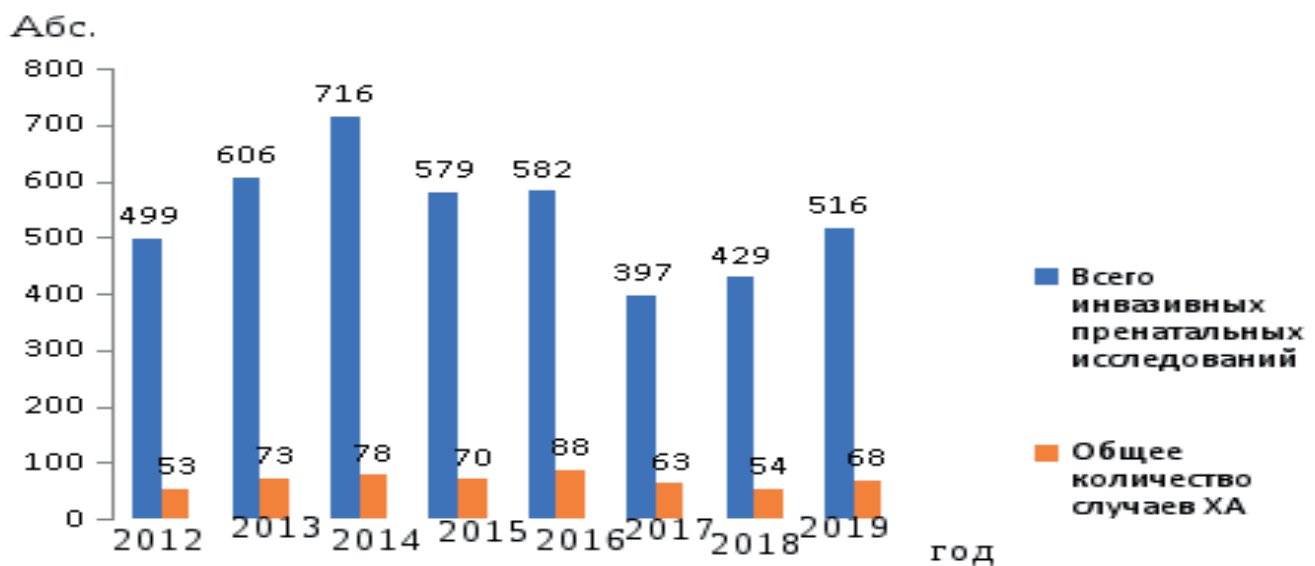


Рисунок 1 – Динамика проведенной инвазивной пренатальной диагностики и соотношение с пренатально диагностированными случаями хромосомных aberrаций у плода (абсолютное значение) за 2012–2019 гг.

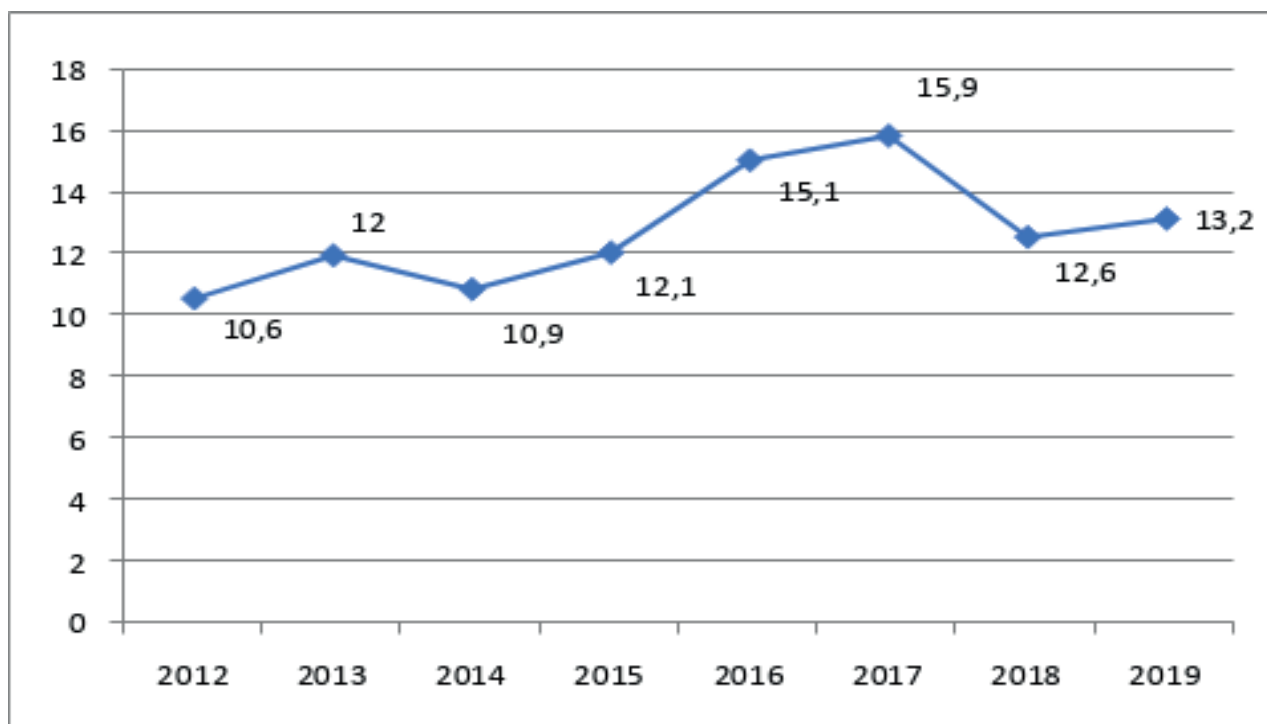


Рисунок 2 – Динамика дородовой диагностики хромосомных aberrаций плода на территории Алтайского края (2012–2019 гг.).

Процентное соотношение проведенных процедур ИПД и количества выявленных случаев ХА плода за изучаемый период времени, вне зависимости от срока проведения, составило в среднем $12,7\% \pm 2,5\%$. Динамика дородовой диагностики ХА плода на территории Алтайского края за последние 8 лет показана на рисунке 2.

Основными показаниями к проведению пренатального кариотипирования плода являлись комбинированный риск хромосомной патологии плода 1:100 и более (Astraia), два и более ультразвуковых маркера (УЗ-маркеры) (расширение воротникового пространства, гипоплазия или отсутствие изображения носовых костей и другие), наличие врожденных пороков развития (ВПР), сочетание комбинированного риска (биохимические маркеры) и эхографических маркеров ХА плода. В таблице 1 показана доля пренатально диагностированных случаев ХА плода в зависимости от критериев отбора в группу «высокого риска» по ХА плода при раннем пренатальном скрининге. Согласно полученным результатам исследования, наиболее информативными и эффективными показаниями для проведения инвазивной пренатальной диагностики с позиции выявляемости ХА являются высокий индивидуальный риск при сочетании эхографических и биохимических маркеров в первом триместре беременности, данный показатель за последние 5 лет составляет $48,7 \pm 1,0\%$, на втором месте по значимости – эхографические маркеры ХА (23,1%), и меньшей диагностической информативностью обладают биохимические маркеры, так как пре-

натальная диагностика в данном случае лишь 9,0% (таблица 1).

Следовательно, при своевременном прохождении пренатального скрининга в сроке беременности 11–13,6 недели, при сочетании эхографических и биохимических маркеров ХА плода, согласия женщины на проведение инвазивной процедуры, практически у каждой второй пациентки цитогенетическими методами подтверждаются хромосомные aberrации плода.

На основании анализа факторов риска 11 триместра (эхографических и биохимических) в целом и соотношения с пренатально диагностированными случаями ХА у плода за последние 5 лет выявлено, что пренатально диагностируются только в $6,5 \pm 2,1\%$ случаев (2015 г. – 7,5%; 2016 г. – 8,0%; 2017 г. – 7,3%; 2018 г. – 4,1%; 2019 г. – 5,4%). Практически одинаковую значимость при определении показаний к проведению инвазивной пренатальной диагностики в 11 триместре имели эхографические и биохимические маркеры ХА плода, так как дородовая диагностика ХА при эхографических маркерах 11 триместра составила 5,4%, при отклонении биохимических маркеров (PRISCA) пороговый риск 1:250 и выше – 5,8% ($p=0,157$; таблица 2). Динамика информативности факторов риска ХА плода за последние 5 лет приведена в таблице 2.

Всего в Алтайском крае за последние 5 лет (2015–2019 гг.) из 343 случаев хромосомных aberrаций, установленных методами пренатальной диагностики, было выявлено 185 ($53,9 \pm 5,2\%$)

Таблица 1

Динамика пренатально выявленных случаев ХА плода в зависимости от показаний (факторы риска в 1 триместре) к проведению пренатальной цитогенетической диагностики за последние 5 лет в Алтайском крае (2015–2019 гг.)

Факторы риска ХА в 1 триместре	Количество ИЦД	Выявлены ХА Абс. Р± S_p (%)	Количество ИЦД	Выявлены ХА Абс. Р± S_p (%)	Количество ИЦД	Выявлены ХА Абс. Р± S_p (%)	Количество ИЦД	Выявлены ХА Абс. Р± S_p (%)	Количество ИЦД	Выявлены ХА Абс. Р± S_p (%)	Количество ИЦД	Выявлены ХА Абс. Р± S_p (%)
	2015		2016		2017		2018		2019		Итого	
Два и более УЗ-маркера ХА, в том числе ВПР	47	11 (23,4±1,80)	21	4 (19,0±3,7)	8	2 (25,0±7,3)	9	3 (33,3±10,3)	6	1 (16,7±6,1)	91	21 (23,1±0,8)
Результаты биохимического скрининга (РАРР-А, β-ХГЧ)	144	7 (4,9±0,3)	173	15 (8,7±0,3)	106	8 (7,5±0,5)	110	10 (9,1±0,5)	137	20 (14,6±0,5)	670	60 (9,0±0,6)
Сочетание факторов риска (УЗ-маркеры ХА и результат биохимического скрининга)	83	29 (34,9±1,1)	83	42 (50,5±1,3)	61	37 (60,7±1,6)	54	28 (51,9±1,8)	56	28 (50,0±1,8)	337	164 (48,7±1,0)

Таблица 2

Динамика пренатально выявленных случаев ХА плода в зависимости от показаний (факторы риска в 11 триместре) к проведению пренатальной цитогенетической диагностики за последние 5 лет в Алтайском крае (2015–2019 гг.)

Факторы риска ХА в 11 триместре	Количество ИЦД	Выявлены ХА Абс. Р± S_p (%)	Количество ИЦД	Выявлены ХА Абс. Р± S_p (%)	Количество ИЦД	Выявлены ХА Абс. Р± S_p (%)	Количество ИЦД	Выявлены ХА Абс. Р± S_p (%)	Количество ИЦД	Выявлены ХА Абс. Р± S_p (%)	Количество ИЦД	Выявлены ХА Абс. Р± S_p (%)
	2015		2016		2017		2018		2019		Итого	
Два и более УЗ-маркера ХА, в том числе ВПР	89	6 (6,7±0,5)	63	3 (4,8±0,4)	84	4 (4,8±0,4)	117	3 (2,6±0,3)	115	9 (7,8±0,5)	464	25 (5,4±0,5)
Результаты биохимического скрининга (АФП, β-ХГЧ, эстриол)	143	5 (3,5±0,4)	176	11 (6,3±0,5)	98	8 (8,2±0,5)	80	5 (6,25±0,5)	123	7 (5,7±0,5)	620	36 (5,8±0,5)

случаев трисомии по 21-й хромосоме (синдром Дауна), 55 (16,0±3,9%) случаев трисомии по 18-й хромосоме (синдром Эдвардса), 16 (4,7±1,2%) случаев трисомии по 13-й хромосоме (синдром Патау), остальные 87 (25,4±4,6%) случаев пред-

ставлены другими генетическими хромосомными синдромами (синдром триплоидии, синдром Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера и другие; рисунок 3).

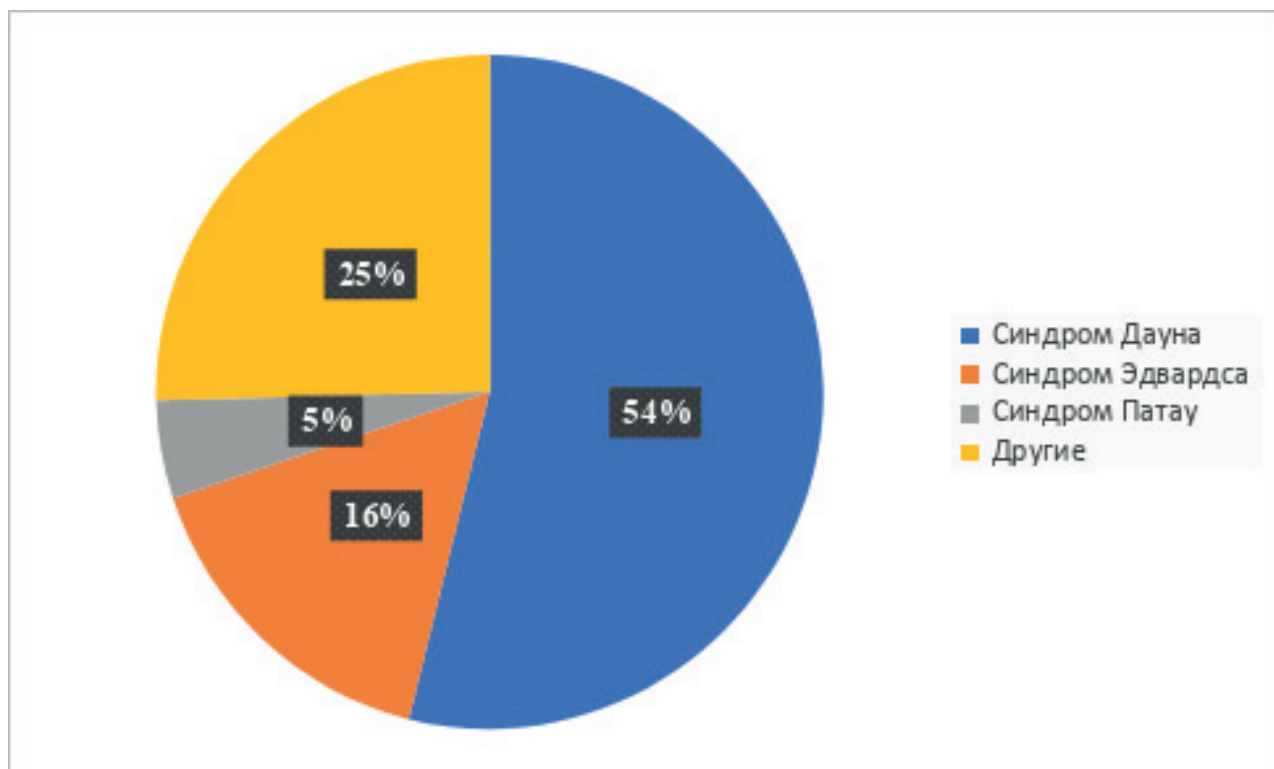


Рисунок 3 – Структура пренатально выявленных ХА плода в Алтайском крае за 2015–2019 гг.

Заключение

Комбинированный ранний пренатальный скрининг при условии его своевременного проведения позволяет эффективно оценить эхографические и биохимические маркеры хромосомной патологии плода, провести медико-генетическое консультирование и определить показания для проведения инвазивных методов пренатальной диагностики. Прогностическая ценность маркеров ХА во втором триместре имеет достаточно низкий уровень, и в большей степени они должны рассматриваться как необходимая мера при позднем обращении женщины в женскую консультацию. Эффективность пренатальной диагностики определяет возможность своевременного проведения ультразвукового скрининга экспертного уровня в сроке беременности 11–13,6 недели с выявлением дополнительных маркеров ХА плода, а также определения биохимических маркеров ХА, которые повысят прогностическую значимость неинвазивных методов. Перспективным и неинвазивным тестом пренатального тестирования является определение фетальной ДНК в крови матери, внедрение данного метода в сеть государственных лечебных учреждений, прежде всего третьего уровня

(перинатальные центры, краевые медико-генетические консультации), позволило бы значительно уменьшить число инвазивных процедур, более эффективно определять показания для инвазивных методов исследования.

Необходимо отметить, что даже при наличии УЗ-маркеров и превышении порогового уровня риска, рассчитанного с помощью программного обеспечения, положительный результат неинвазивного пренатального теста не является фактом выявления ХА у плода, а только показанием для проведения пренатального цитогенетического исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Кайгородцев М.А. Анализ статистических показателей хромосомных аномалий плода на примере Курганской области. *Международный студенческий научный вестник*. 2016; 4(1):24-25.
2. Лукина Н.В., Степанькова Е.А., Жученко Л.А. Эффективность комбинированного пренатального скрининга во II триместре беременности в диагностике хромосомных аномалий

у плода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(4):59-65.

3. Медведев М.В., Алтынник Н.А. и участники мультицентрового исследования. Мультицентровое исследование «Дородовая диагностика синдрома Дауна в России в 2005–2015 гг.». II. Эхографические маркеры. *Пренатальная диагностика*. 2018;17 (3):203-210.

4. Жученко Л.А., Андреева Е.Н., Голошубов П.А., Калашникова Е.А., Одегова Н.О. Пренатальные маркеры частых хромосомных синдромов. Оценка прогностической значимости. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(6):47-53. doi:10.17116/rosakush201616647-53

5. Малова М.А., Гусева О.И. Совершенствование пренатальной диагностики на региональном уровне: начало пути. *Медицинский альманах*. 2014;5 (35): 54-56.

6. Киевская Ю.К., Канивец И.В, Шилова Н.В., Коростелев С.А., Пьянков Д.В., Кудрявцева Е.В. Сравнительный обзор методов диагностики хромосомных аномалий у плодов с пороками развития и/или эхографическими маркерами хромосомной патологии. *Уральский медицинский журнал*. 2018;13(168): 48-53.

7. Николаева Ю.З., Криволапов О.В., Бортновская Н.П., Фролова А.В., Анихимовский И.А. Пренатальная диагностика хромосомной патологии плода. *Проблемы здоровья и экологии*. 2005; 2(4):65-69.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Дударева Юлия Алексеевна, д.м.н., доцент, профессор

кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566946.

E-mail: iuliadudareva@yandex.ru

Информация об авторах

Шипилов Александр Александрович, врач-генетик отделения лучевой и функциональной диагностики (пренатальной диагностики) Алтайского краевого клинического перинатального центра, г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, ул. Фомина, 154.

Тел.: (3852) 569302.

E-mail: kgbuz.akkpc@corp.zdravalt.ru

Гурьева Валентина Андреевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 689622.

E-mail: vgurjeva@yandex.ru

Зубова Ирина Максимовна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566946.

E-mail: iuliadudareva@yandex.ru

УДК 618.2:616-007.29

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША В ПРЕДГРАВИДАРНОМ ПЕРИОДЕ

¹Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России, г. Северск²Сибирский государственный медицинский университет, г. ТомскУтробин М.В.¹, Юрьев С.Ю.^{1,2}

Цель исследования: разработать и патогенетически обосновать новый диагностический комплекс, включающий комбинации мутаций генов системы гемостаза и фолатного цикла с аутоиммунными нарушениями, повышающие риск привычного выкидыша.

Материалы и методы. На проспективном этапе у 113 женщин с РХГ изучена частота комбинаций мутаций генов PAI-1, FV, FII, MTHFR (метод ПЦР) и повышения уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулина (метод ИФА), их связь с выкидышем. Ретроспективно у 309 женщин изучена ассоциация изучаемых комбинаций с привычным выкидышем.

Результаты. Женщины с РХГ имеют комбинации генетических и аутоиммунных изменений в 35,4% (40/113), которые чаще наблюдаются при потере беременности ($p=0,0001$). Привычный выкидыш ассоциируется в 50,0% с изучаемыми комбинациями. Прогностическая ценность положительного результата отдельных комбинаций составила 33,3–100%.

Заключение. Выявление в предгравидарном периоде комбинаций мутаций генов PAI-1, FV, FII, MTHFR и повышения уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулина у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом позволяет сформировать группу риска по развитию привычного выкидыша.

Ключевые слова: привычный выкидыш, аутоантитела, мутации генов системы гемостаза и фолатного цикла.

Research objective: to develop and pathogenetically substantiate a new diagnostic complex involving combinations of gene mutations of hemostasis system and folate cycle with autoimmune disorders that increase the risk of habitual miscarriage.

Materials and methods. The frequency of combinations of PAI-1, FV, FII, MTHFR (PCR method) gene mutations and increased levels of antibodies to Fc region of immunoglobulin and/or thyroglobulin (EIA method), their association with miscarriage were studied in 113 women with RCH on the prospective stage. In retrospect, the association of studied combinations with habitual miscarriage was studied in 309 women.

Results. Women with RCH have a combination of genetic and autoimmune changes in 35.4% (40/113) that are more likely to occur in pregnancy loss ($p=0.0001$). The habitual miscarriage is associated with the combinations studied in 50.0%. The prognostic value of the positive result of certain combinations was 33.3–100%.

Conclusion. Identification of combinations of PAI-1, FV, FII, MTHFR gene mutations and increased levels of antibodies to Fc region of immunoglobulin and/or thyroglobulin in women with burdened obstetric gynecological history in the pregravid period allows to form a risk group for the development of habitual miscarriage.

Key words: habitual miscarriage, autoantibodies, gene mutations of hemostasis system and folate cycle.

Привычный выкидыш является актуальной проблемой современного здравоохранения. Привычным выкидышем принято считать две и более потери беременности подряд. Каждый повторный выкидыш увеличивает риск последующей потери беременности: два выкидыша – до 29%, три – до 33% [1, 2]. Привычный выкидыш связывают с генетическими, гемостазиологическими, аутоиммунными и другими факторами. В отечественных и зарубежных публикациях отражен продолжающийся поиск ранних предикторов, методов профилактики и лечения невынашивания [3, 4, 5, 6].

Внимание врачей акушеров-гинекологов обращено на факт формирования ретрохориальной гематомы (РХГ), при которой частота невынашивания достигает 40,0% [7]. РХГ ассо-

циируется с привычным невынашиванием [8], наследственными тромбофилиями [9].

В течение последнего десятилетия широко обсуждается концепция «тромботической готовности организма», согласно которой при взаимодействии мутаций генов системы гемостаза и аутоиммунных процессов создаются условия, повышающие риск тромботических осложнений во время беременности или оперативного лечения [10].

Определение на предгравидарном этапе комбинаций генетических (мутации генов системы гемостаза, фолатного цикла) и аутоиммунных (повышение уровня аутоантител) факторов, ассоциированных с привычным выкидышем, позволит формировать группы вы-

сокого риска, оптимизировать профилактические и лечебные мероприятия.

Цель исследования: разработать и патогенетически обосновать новый диагностический комплекс, включающий комбинации мутаций генов системы гемостаза и фолатного цикла с аутоиммунными нарушениями, повышающие риск привычного выкидыша.

Материалы и методы

На первом (проспективном) этапе исследования проведено обследование 113 женщин репродуктивного возраста с формированием РХГ в сроке беременности 6–12 недель по данным эхографии. Женщин с РХГ разделили на 2 группы. В основную группу включено 84 женщины с угрожающим выкидышем, в группу сравнения – 29 женщин с несостоявшимся выкидышем.

На втором (ретроспективном) этапе изучена первичная документация 309 женщин репродуктивного возраста с различными исходами беременностей. В основную группу включено 82 женщины с привычным выкидышем, в группу сравнения – 136 женщин со спорадическим выкидышем, в контрольную группу – 91 женщина с нормальным репродуктивным анамнезом, то есть наличием не менее одного случая живорождения при отсутствии репродуктивных потерь.

Обследование включало определение наличия полиморфных вариантов генов системы гемостаза, фолатного цикла, отклонения уровня эмбриотропных антител. Методом полимеразной цепной реакции определены полиморфные варианты 20210 G->A гена протромбина (FII), мутации Лейден 1691 G->A коагуляционного фактора V (FV), 675 4G/5G (5G->4G) гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), термолабильного варианта A222V (677 C->T) метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Методом иммуноферментного анализа определен уровень отклонения аутоантител к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ), инсулину, тироглобулину, двуспиральной ДНК, бета-2-гликопротеину I, Fc-фрагменту иммуноглобулина, коллагену, белку S100, мембранному антигену сперматозоидов (Spr-06), специфическому антигену клеток почек (KiM-05), антигену эндотелия сосудов (ANCA) и мембран тромбоцитов (TrM-03).

Анализ результатов исследования проведен с использованием статистической программы IBM SPSS Statistics 17.0. Качественные показатели выражали в абсолютных и относительных величинах, для расчета статистической значимости различий (p) использовался χ^2 Пирсона. Для определения влияния изучаемого фактора на исход произведен расчет относительного риска (RR) с доверительным интервалом (95% CI).

Эффективность диагностического метода исследования оценивали с помощью чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения прогностической ценности диагностических тестов применен расчет прогностической ценности положительного и отрицательного результатов.

Результаты и обсуждение

Для определения факторов, обладающих наиболее негативным влиянием на развитие беременности, на проспективном этапе исследования изучена частота генетических и аутоиммунных изменений у женщин с РХГ.

В проспективном исследовании выявлено, что анамнез женщин с РХГ отягощен гинекологической патологией в 50,4% (57/113), медицинскими абортами в 31,0% (35/113) и выкидышами в 42,5% (48/113) случаев.

Мутации генов PAI-1, FV, FII, MTHFR имеют 92,0% (104/113) женщин, женщины с угрожающим выкидышем – в 97,6% (82/84) случаев, с несостоявшимся выкидышем – в 75,9% (22/29) ($p=0,001$).

Отклонение уровня аутоиммунитета в виде гиперреактивной или гипореактивной реакции диагностировано по всем видам аутоантител. Наиболее статистически значимые различия между клиническими группами выявлены по маркеру воспалительного процесса (антитела к Fc-фрагменту иммуноглобулина) и маркеру тиреоидита (антитела к тироглобулину), которые преобладали в группе с несостоявшимся выкидышем ($p=0,0001$). Гипореактивная реакция наблюдалась в единичных случаях, поэтому в дальнейшем проведен анализ только повышения уровня аутоантител. Частота повышения уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина у женщин с угрожающим выкидышем составила 6,0% (5/84), у женщин с несостоявшимся выкидышем – 41,4% (12/29) ($p=0,0001$), частота повышения уровня антител к тироглобулину составила соответственно 21,4% (18/84), 72,4% (21/29) ($p=0,0001$).

Известно, что тромботические и нетромботические эффекты тромбогенных аллелей взаимодействуют с аутоиммунными процессами различной природы, потенцируют патологическое действие друг друга с ранних сроков беременности. Развивающиеся на их фоне эндотелиальная дисфункция, кровоизлияния, тромбозы и некрозы определяют нарушение инвазии и васкуляризации хориона, могут способствовать нарушению течения беременности [10, 11].

Комбинации мутаций генов PAI-1, FV, FII, MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулина выявлены у 35,4% (40/113) женщин

с РХГ, чаще в группе с несостоявшимся выкидышем, чем с угрожающим (соответственно 65,5% (19/29) и 25,0% (21/84), $p=0,0001$). Наличие изучаемых комбинаций генетических и аутоиммунных изменений повышает риск потери беременности в 2,8 раза (RR 2,808, 95% CI, 1,569–5,026, Se 0,606, Sp 0,750). Наибольшее значение имеют комбинации мутаций в генах MTHFR и/или FII с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (соответственно RR 2,089, 95% CI 1,024–4,259, Se 0,121, Sp 0,963; RR 3,500, 95% CI 2,612–4,691, Se 0,030, Sp 1,000).

При анализе первичной документации 309 женщин комбинации мутаций генов PAI-1, FV, FII, MTHFR и повышения уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину диагностированы в 34,3% (106/309) случаев. В группе женщин с привычным выкидышем комбинации выявлены в 50,0% (41/82) случаев. В группах женщин со спорадическим выкидышем и нормальной репродукцией комбинации генетических и аутоиммунных изменений наблюдались реже (соответственно в 27,9% (38/136), $p=0,002$ и 29,7% (27/91), $p=0,007$).

Изучаемые комбинации генетических и аутоиммунных факторов ассоциируются с повышенным риском развития привычного выкидыша в отличие от спорадического выкидыша и нормальной репродуктивной функции (соответственно RR 1,759, 95% CI 1,261–2,456, Se 0,500, Sp 0,721; RR 1,544, 95% CI 1,136–2,099, Se 0,500, Sp 0,703).

Риск развития привычного выкидыша относительно спорадического в наибольшей степени повышается при наличии комбинаций мутаций в генах MTHFR и/или FII с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (соответственно RR 1,705, 95% CI 1,069–2,719, Se 0,098, Sp 0,963 и RR 2,679, 95% CI 2,255–3,183, Se 0,012, Sp 1,000). Риск развития привычного выкидыша относительно нормального течения беременности увеличивают ранее отмеченные комбинации (соответственно RR 1,592, 95% CI 1,068–2,373, Se 0,098, Sp 0,967 и RR 2,123, 95% CI 1,812–2,488, Se 0,012, Sp 1,000), а также комбинация мутации в гене FII с повышением уровня антител к тироглобулину (RR 2,123, 95% CI 1,812–2,488, Se 0,012, Sp 1,000).

Для оценки предлагаемого нового диагностического комплекса, состоящего из взаимодействующих генетических и аутоиммунных факторов, проведен расчет прогностической ценности положительного и отрицательного результатов. В оценке риска развития привычного выкидыша наибольшее значение имеет расчет прогностической ценности комбинации мутации гена MTHFR с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (прогностическая ценность положительного результата составила 50%; прогностическая ценность

отрицательного результата – 74,4%), мутации гена FII с повышением уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина (соответственно 100% и 73,7%), мутации гена FII с повышением уровня антител к тироглобулину (соответственно 33,3% и 73,5%).

Проведенное исследование демонстрирует, что генетические и аутоиммунные изменения создают негативный фон на предгравидарном этапе и реализуются во время беременности в виде выкидыша, что согласуется с имеющимися литературными данными [10, 11]. В данной работе впервые выявлены комбинации мутаций генов PAI-1, FV, FII, MTHFR и повышения уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину, определяющие повышенный риск развития привычного выкидыша. Результаты исследования позволяют формировать группы риска по развитию привычного выкидыша, своевременно проводить комплексную патогенетическую терапию.

Заключение

Таким образом, выявление в предгравидарном периоде комбинаций генетических (мутации генов PAI-1, FV, FII, MTHFR) и аутоиммунных (повышение уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тироглобулину) факторов у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом позволяет сформировать группу риска по развитию привычного выкидыша.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. (ред.) *Акушерство. Национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 1088.
2. Balen A.H. *Infertility in practice*. – 4th ed. – Taylor&Francis; 2014: 488.
3. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Протасов А.Д., Мартынова Н.В., Жернакова Е.В., Букреева А.А. Профилактика потерь беременности ранних сроков. *Акушерство и гинекология*. 2017; 1: 24-32. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.1.24-32>
4. Радзинский В.Е., Ордянц И.М., Побединская О.С., Зыков Е.В. Прогестерон и репродуктивные потери. *Акушерство и гинекология*. 2017; 8: 109-114. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.109-14>
5. Савельева Г.М., Курцер М.А., Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Алексеенкова М.В., Коплянкин А.Г., Латышкевич О.А. Прегравидарная подготовка в профилактике преждевременных родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017; 16(6): 24–29. doi: 10.20953/1726-1678-2017-6-24-29

6. Carp H.J. Progestogens in the prevention of miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2016;27(2):55-62. doi: 10.1515/hmbci-2015-0058

7. Biesiada L., Krekora M., Krasomski G. Subchorionic hematoma as a risk factor of pregnancy and delivery in women with threatening abortion. *Ginekol Pol.* 2010; 81(12):902-906.

8. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей.* Москва: МИА; 2010: 986.

9. Николаева А.Е., Кутуева Ф.Р., Кайка И.А., Папаян Л.П., Капустин С.И., Наместников Ю.А., Силина Н.Н. Клиническое значение ретрохориальной гематомы у беременных, имеющих факторы риска по возникновению репродуктивных потерь. Опыт ведения в условиях женской консультации. *Акушерство и гинекология.* 2011; 5: 94–98.

10. Момот А.П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в патологии человека. *Проблемы клинической медицины.* 2012; 1: 10–15.

11. Макацария А.Д., Червенак Ф.А., Бицадзе В.О. (ред.) *Беременность высокого риска.* – Москва : МИА, 2015; 920 с.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Утробин Максим Владимирович, заведующий отделением медицинской реабилитации пациентов с гинекологическими и урологическими заболеваниями Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России, г. Северск.

636035, г. Северск, ул. Мира, 4.

Тел.: +7 (913) 8564907.

E-mail: umv71@sibmail.com

Информация об авторах

Юрьев Сергей Юрьевич, начальник Перинатального центра СКБ Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России, г. Северск; д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск.

636035, г. Северск, ул. Мира, 4.

Тел.: +7 (913) 8495202.

E-mail: sergeiyuriev@gmail.com

УДК 616.24-002:616.94:616.61-78:616.153.96

РОЛЬ ПРЕСЕПСИНА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ И ПНЕВМОГЕННОМ СЕПСИСЕ У БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²Краевая клиническая больница, г. БарнаулТитова Е.А.¹, Эйрих А.Р.², Реуцкая Е.М.², Титова З.А.¹, Жгут О.Г.², Иванова С.И.², Затеева Т.Н.², Петрова Д.В.²

Цель. Изучение маркера воспаления пресеписина для улучшения диагностики тяжелой пневмонии и сепсиса у больных на гемодиализе.

Материалы и методы. Обследованы 65 больных тяжелой пневмонией, сепсисом, хроническим гломерулонефритом и нефропатией в возрасте от 17 до 77 лет. Среди них были 22 пациента, которые получали гемодиализ. Уровень пресеписина определяли количественно на иммунохемилюминесцентном анализаторе Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония).

Результаты. Уровень пресеписина при тяжелой пневмонии у больных на гемодиализе составил $6587,9 \pm 2011,09$ пг/мл ($n=7$). Уровень пресеписина при пневмогенном сепсисе у больных, получающих гемодиализ, был $6931,1 \pm 820,46$ пг/мл ($n=7$). У больных хроническим гломерулонефритом, нефропатиями на гемодиализе пресеписин был $1693,0 \pm 248,24$ пг/мл ($n=5$). Уровни пресеписина у больных тяжелой пневмонией, пневмогенным сепсисом, которые получали гемодиализ, не различались. Пресеписин у больных тяжелой пневмонией, пневмогенным сепсисом, которым проводили гемодиализ, был выше, чем у больных хроническим гломерулонефритом и нефропатией, получающих гемодиализ.

Заключение. Высокий уровень пресеписина отражает активность инфекционного процесса и влияние гемодиализа.

Ключевые слова: пресеписин, пневмония, сепсис, гемодиализ.

Research objective. To study presepsin as an inflammation marker to improve diagnosis of severe pneumonia and sepsis in hemodialysis patients.

Materials and methods. 65 patients with severe pneumonia, sepsis, chronic glomerulonephritis, and nephropathy aged from 17 to 77 years were examined. Among them, 22 patients received hemodialysis. The presepsin level was quantified on immunochemiluminiscent analyzer Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan).

Results. The presepsin level in hemodialysis patients with severe pneumonia was 6587.9 ± 2011.09 pg/ml ($n=7$). In hemodialysis patients with pneumogenic sepsis, the presepsin level was 6931.1 ± 820.46 pg/ml ($n=7$). Presepsin in hemodialysis patients with chronic glomerulonephritis, nephropathy was 1693.0 ± 248.24 pg/ml ($n=5$). The presepsin levels in patients with severe pneumonia, pneumogenic sepsis who received hemodialysis did not differ. Presepsin in hemodialysis patients with severe pneumonia, pneumogenic sepsis was higher than in hemodialysis patients with chronic glomerulonephritis and nephropathy.

Conclusion. The high presepsin level is an indication of an active infection process and an effect of hemodialysis.

Key words: presepsin, pneumonia, sepsis, hemodialysis.

Биологический маркер бактериальной инфекции пресеписин (ПСП) используется как эффективный показатель ранней диагностики тяжелой пневмонии, сепсиса [1, 2]. Известно, что ПСП выделяется почками и повышается при нарушении их функций [2, 3].

В то же время, диагностика пневмонии и сепсиса у больных, получающих гемодиализ, в целом и в зависимости от определения биомаркеров вызывает трудности. Требуется дальнейшие исследования для определения роли ПСП в диагностике пневмонии, сепсиса у больных, получающих гемодиализ.

Целью нашего исследования явилось изучение ПСП для повышения эффективности диагностики тяжелой пневмонии и сепсиса у больных на гемодиализе. Для этого опреде-

ляли уровень ПСП в группах: 1) больные пневмонией, сепсисом; 2) пациенты, получающие гемодиализ без инфекционных осложнений; 3) больные пневмонией, сепсисом, которые получают гемодиализ.

Материалы и методы

Обследовано 65 больных. Пациенты находились на лечении в пульмонологическом отделении, отделении нефрологии, отделении реанимации и интенсивной терапии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» в период с 2014 по 2019 год. Возраст больных – от 17 до 77 лет, средний возраст – $55,8 \pm 5,28$ лет ($\bar{X} \pm m$). Среди них было мужчин 37 (56,9 %), женщин – 28 (43,1%). Все больные были разделены на 6 групп. Первую

группу составили пациенты с тяжелой пневмонией (n=23, 35,4%), вторую группу – с пневмогенным сепсисом (n=12, 18,5%). Третью группу составили больные хроническим гломеруло-нефритом (ХГН), нефропатией, получающие гемодиализ (n=5, 7,7%). Четвертую и пятую группы составили пациенты с тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом, которые получали гемодиализ (n=10, 15,3% и n=7, 10,8%). Пациентам шестой группы с пневмогенным сепсисом (n=8, 12,3%) в связи с острым почечным повреждением применяли гемодиализ по неотложным показаниям. При построении статистической модели использовали группу больных тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом, получающих гемодиализ (n=17, 26,1%), и больных ХГН, нефропатией, получающих гемодиализ (n=5).

Уровень ПСП определяли количественно на иммунохемилюминесцентном анализаторе Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония). Результаты измерения представлены в пикограммах на миллилитр, пг/мл. ПСП определяли при поступлении. Ведение больных осуществлялось в соответствии с действующими клиническими рекоменда-

циями и стандартами. Диагностика сепсиса и септического шока проводилась согласно критериям Сообщества реанимационной медицины/Европейского общества медицины критических состояний (2016) с дополнениями [4].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica V. 10.0. Для определения статистически значимых различий вычислялся U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Применяли логистический регрессионный анализ для прогнозирования вероятности развития тяжелой пневмонии и пневмогенного сепсиса по уровню ПСП (если $p < 0,05$, то нулевая гипотеза отклоняется и принимается альтернативная гипотеза о том, что ПСП ассоциирован с развитием пневмонии и пневмогенного сепсиса).

Результаты и обсуждение

Уровень ПСП у больных тяжелой пневмонией и больных тяжелой пневмонией, получающих хронический гемодиализ, представлен в таблице 1.

Таблица 1

ПСП у больных тяжелой пневмонией и тяжелой пневмонией, получающих хронический гемодиализ

Показатель	Больные тяжелой пневмонией (1)	Больные тяжелой пневмонией, получающие хронический гемодиализ (2)	p
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$	1-2
ПСП при поступлении	419,5±56,01 n=23	6587,9±2011,09 n=7	p=0,0001

Примечание: ПСП – пресепсин.

Уровень ПСП у больных тяжелой пневмонией был ниже, чем у больных тяжелой пневмонией, получающих хронический гемодиализ.

Уровень ПСП у больных пневмогенным сепсисом и больных пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ, представлен в таблице 2.

Таблица 2

ПСП у больных пневмогенным сепсисом и пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ

Показатель	Больные пневмогенным сепсисом (1)	Больные пневмогенным сепсисом, получающие хронический гемодиализ (2)	p
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$	1-2
ПСП при поступлении	2300,0±843,71 n=12	6931,0±820,46 n=7	p=0,0035

Уровень ПСП у больных пневмогенным сепсисом был ниже, чем у больных пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ.

ПСП у больных тяжелой пневмонией, пневмогенным сепсисом, ХГН и нефропатией, которым проводили хронический гемодиализ, представлен в таблице 3.

Таблица 3

ПСП у больных тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ, в сравнении с больными ХГН и нефропатией

Показатель	Больные тяжелой пневмонией, получающие хронический гемодиализ (1)	Больные пневмогенным сепсисом, получающие хронический гемодиализ (2)	Больные ХГН и нефропатией, получающие хронический гемодиализ (3)	p		
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$	1-2	1-3	2-3
ПСП при поступлении	6587,9±2011,09 n=7	6931,0±820,46 n=7	1693,0±248,24 n=5	p=0,609	p=0,022	p=0,0057

Уровень ПСП у больных тяжелой пневмонией по сравнению с больными пневмогенным сепсисом, которым проводили хронический гемодиализ, не различался. ПСП у больных тяжелой пневмонией, которым проводили хронический гемодиализ, был выше, чем у больных ХГН и нефропатией, получающих хронический гемодиализ. ПСП у больных пневмогенным сепсисом, которым проводили хронический гемодиализ, был выше, чем у больных ХГН и нефропатией, получающих хронический гемодиализ. Данные об уровне ПСП могут свидетельствовать о повышении уровня ПСП у больных тяжелой пневмонией, пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ, в сравнении с больными ХГН и нефропатией, получающими хронический гемодиализ.

Уровень ПСП у больных пневмогенным сепсисом, которым проводили хронический гемодиализ, не отличался от уровня ПСП у больных пневмогенным сепсисом, получающих гемодиализ по неотложным показаниям: 6416,3±1746,81 (n=8, p=0,2715).

Результаты логистического регрессионного анализа показали, что ПСП оказывает статистически значимое влияние ($\chi^2=6,16$, p=0,013) на развитие тяжелой пневмонии и пневмогенного сепсиса. Уравнение регрессии: $y=0,191-0,00049 \times \text{ПСП}$. Далее, используя логит-преобразование, рассчитывается вероятность развития тяжелой пневмонии и пневмогенного сепсиса у конкретного пациента:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

Пример: если ПСП=2145 пг/мл, то $y = -0,86$; $P = 0,299$.

Априорная вероятность развития тяжелой пневмонии и пневмогенного сепсиса равна 77,3%. Процент верных предсказаний равен 72,7%. 77,3% > 72,7%. Априорная вероятность превышает процент верных предсказаний. След-

довательно, необходимо учитывать и другие факторы.

Нами получены данные о более высоком уровне ПСП у больных тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ, в сравнении с тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом. Эти данные могут свидетельствовать о влиянии хронического гемодиализа на уровень ПСП при тяжелой пневмонии и пневмогенном сепсисе.

Данные литературы об изменении уровня ПСП у больных пневмонией, пневмогенным сепсисом при хроническом гемодиализе ограничены.

Известно о повышении уровня ПСП при сепсисе и остром почечном повреждении (ОПП) – 1523 (293-16764) пг/мл [2].

Nakamura Y. и соавт. изучали ПСП у пациентов без ОПП и с ОПП, без сепсиса и с сепсисом [5]. Авторы определили, что медианное значение ПСП увеличивается при увеличении степени тяжести ОПП в группах септических больных и без сепсиса. Исследователи сделали вывод, что уровень ПСП может использоваться для определения сепсиса у пациентов с менее тяжелыми формами ОПП. Однако при значительном снижении функции почек ПСП может быть ненадежен.

В исследовании Takahashi G. и соавт. определяли пограничный уровень ПСП для диагностики сепсиса при ОПП, который выявляли с помощью различных индикаторов [6]. Определение пресепсина полезно для диагностики бактериальной инфекции при ОПП.

В нашем исследовании получены данные, которые свидетельствуют о повышении уровня ПСП у больных тяжелой пневмонией, пневмогенным сепсисом, получающих хронический гемодиализ, в сравнении с пациентами, получающими гемодиализ, но не имеющими инфекционных осложнений (1693,0±248,24 пг/мл, n=5).

В исследовании Nagata T. и соавт. были определены уровни ПСП у больных со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП, KDIGO, 2012) и у больных, получающих хронический гемодиализ с анурией (при исключении больных с инфекцией, раком, заболеваниями печени, аутоиммунными нарушениями, применяющих стероиды и иммунодепрессанты) [7]. При снижении СКФ и отсутствии инфекции уровни ПСП повышались в зависимости от стадии ХБП, максимально до 251,0 (213–297,5) пг/мл при пятой стадии ХБП. Медианное значение ПСП у пациентов, получающих гемодиализ, составило 1160,0 (1070,0–1400,0) пг/мл. После получения этих результатов у пациентов, получающих гемодиализ, измеряли уровень ПСП перед, сразу после и через 2 дня после гемодиализа. Уровень ПСП уменьшился с 1510 (1280–1670) пг/мл до 753 (542–1210) пг/мл после гемодиализа. Результаты, полученные авторами, позволили предположить, что ПСП фильтруется при гемодиализе.

Повышение ПСП у пациентов, получающих гемодиализ, обусловлено снижением клиренса и увеличением выработки ПСП при развитии инфекции.

Выводы

1. Уровень пресепсина при тяжелой пневмонии, пневмогенном сепсисе у больных, получающих хронический гемодиализ, составил $6587,9 \pm 2011,09$ пг/мл и $6931,1 \pm 820,46$ пг/мл соответственно, что выше, чем у больных хроническим гломерулонефритом, нефропатиями на гемодиализе – $1693,0 \pm 248,24$ пг/мл.

2. Уровни пресепсина у больных тяжелой пневмонией, пневмогенным сепсисом, которые получали гемодиализ, не различались.

3. Определение пресепсина позволяет оценивать тяжесть пневмонии и развитие сепсиса у больных, получающих гемодиализ. Требуется дальнейшие исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Чучалин А.Г. Биологические маркеры при респираторных заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2014;(3):4-13.
2. Вельков В.В. Использование биомаркера «Пресепсин» для ранней и высокоспецифической диагностики сепсиса. Клинические рекомендации. М.; 2014. Доступно по: http://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/e5e/kochetov-ag.-klin-rek.-kld.-presepsin_-dek-2014.pdf Ссылка активна на 05.01.2020.
3. Saito J, Hashiba E, Kushikata T, Mikami A, Hirota K. Changes in presepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease

undergoing living kidney transplantation: a pilot study. *J Anesth*. 2016. 30 (1): 174-177. DOI: 10.1007/s00540-015-2065-1.

4. Гельфанд Б.Р., Заболотских И.Б. (ред.) *Интенсивная терапия. Национальное руководство*. Краткое издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 928. Доступно по: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448328.html>. Ссылка активна на 05.01.2020.

5. Nakamura Y., Ishikura H., Nishida T., Kawano Y., Yuge R., Ichiki R., Murai A. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiology*. 2014. 14:88. DOI: 10.1186/1471-2253-14-88.

6. Takahashi G., Shibata S., Fukui Y., Okamura Y., Inoue Y. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2016. 86 (2): 205-210. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.015

7. Nagata T., Yasuda Y., Ando M., Abe T., Katsuno T., Kato S., Tsuboi N., Matsuo S., Maruyama S. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS One*. 2015. 10(6): DOI:10.1371/journal.pone.0129159.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Титова Елена Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: (3852) 366091. E-mail: tea6419@yandex.ru

Информация об авторах

Эйрих Андрей Рудольфович, заведующий лабораторией экспресс-диагностики Краевой клинической больницы, г. Барнаул. 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1. Тел.: (3852) 689989. E-mail: areyrih@mail.ru

Реуцкая Елена Михайловна, заместитель главного врача по медицинской части Краевой клинической больницы, г. Барнаул. 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1. Тел.: (3852) 689812. E-mail: hospital@hospital.e4u.ru

Титова Зоя Александровна, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: (3852) 366091. E-mail: zoy.t22@yandex.ru

Жгут Ольга Георгиевна, к.м.н., заведующая отделением нефрологии Краевой клинической больницы, г. Барнаул.
656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: (3852) 689872.
E-mail: zhgut_olga@mail.ru

Иванова Светлана Александровна, врач высшей категории отделения нефрологии Краевой клинической больницы, г. Барнаул.
656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: (3852) 689872.
E-mail: hospital@hospital.e4u.ru

Затеева Татьяна Николаевна, врач высшей категории отделения нефрологии Краевой клинической больницы, г. Барнаул.
656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: (3852) 689872.
E-mail: hospital@hospital.e4u.ru

Петрова Дина Владимировна, к.м.н., заведующая отделением пульмонологии Краевой клинической больницы, г. Барнаул.
656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: (3852) 689684.
E-mail: dinapetrova05@mail.ru

УДК 616.98:616.61-002.151-036

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва

²Тульский государственный университет, г. Тула

³Инфекционная клиническая больница № 2, г. Москва

Малов В.А.¹, Немилостива Е.А.¹, Нехаев С.Г.², Туаева А.О.³, Потекаева С.А.³

На основе комплексного клиничко-лабораторного обследования 284 больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом дана характеристика особенностей течения в зависимости от периода и тяжести течения заболевания. Корреляции между длительностью и выраженностью клинических проявлений начального периода заболевания и тяжестью течения в олигурическом периоде не выявлены. Показана сложность диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом в начальный период заболевания, что требует проведения дифференциальной диагностики со многими заболеваниями инфекционного генеза. Геморрагический синдром выявлялся только у больных с тяжелым течением заболевания. В большинстве случаев пациентам с тяжелым течением заболевания требовалось проведение гемодиализа.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, клинические симптомы.

On the basis of a comprehensive clinical and laboratory examination of 284 patients with hemorrhagic fever with renal syndrome, the characteristics of the course depending on the period and the severity of the disease was given. Correlations between the duration and severity of clinical manifestations of the initial disease period and the severity of the course in the oliguric period have not been revealed. The difficulty of diagnosing hemorrhagic fever with renal syndrome in the initial disease period was shown, which requires differential diagnosis with many infectious genesis diseases. The hemorrhagic syndrome was found only in patients with a severe course of the disease. In most cases, patients with a severe course of the disease required hemodialysis.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, clinical symptoms.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая вирусная зоонозная природно-очаговая болезнь, характеризующаяся системным поражением мелких кровеносных сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек с развитием ОПН [1].

За последние десятилетия хантавирусные болезни включены в круг актуальных и приоритетных проблем во всем мире, так называемых «новых и возвращающихся» инфекций, грозящих сложными эпидемическими ситуациями. Это обусловлено изменчивостью генома хантавирусов, появлением новых типов и генетических вариантов с высокой вирулентностью для человека, распространением на территории, где ранее случаи заболевания не регистрировались [2, 3].

Возбудитель ГЛПС относится к семейству буньявирусов (Bunyaviridae) и принадлежит к роду Hantavirus. Его репликация осуществляется в цитоплазме инфицированных клеток. Хантавирусы политропны: инфицированию подвергаются моноциты, клетки легких, почек, печени, слюнных желез [6].

К настоящему времени известно более 30 серологически и генетически отличающихся друг

от друга хантавирусов. Описаны две клинические формы хантавирусной инфекции у людей:

- геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, возбудителями которой являются вирусы Hantaan, Seoul, Puumala, Dobrava/Belgrade, Amur;
- хантавирусный пульмональный синдром, возбудителями которого являются хантавирусы Sin-Nombre, Black Creek, New York, Bayou, Andes, Laguna Negra [10].

На территории России регистрируется только первая клиническая форма заболевания (ГЛПС) и установлена циркуляция семи хантавирусных типов, из них четыре патогенны для человека [4, 11].

В европейских очагах возбудителем заболевания в подавляющем большинстве случаев является тип Puumala. Показана также возможность циркуляции Hantaan, Seoul и Dobrava. Вирусы Hantaan и Seoul, Amur циркулируют в природных очагах Дальнего Востока России, Южной Кореи, КНДР, Китая, Японии. В последние годы появились сообщения о выделении вируса Seoul и в европейской части, который способен инфицировать домовых крыс [6, 12].

Как показывают многие наблюдения, наиболее тяжелые формы заболевания вызывают

вирусы Hantaan, Seoul и Dobrava, тогда как вирус Puumala вызывает относительно более легкие формы заболевания, которые могут иметь атипичную манифестацию, редко выявляется геморрагический синдром, пациенты могут переносить заболевание «на ногах». Летальность при ГЛПС, вызванной вирусом Puumala, не превышает 1%, а при других возбудителях составляет около 5% и выше в зависимости от эпид-сезона.

Заражение людей происходит преимущественно воздушно-пылевым (при аспирации из высохших испражнений инфицированных грызунов), а также контактным (при укусе грызунов) и алиментарным путями. Больной человек не заразен. Естественная восприимчивость людей высокая. Чаще болеют мужчины (70–90%), преимущественно работники сельского хозяйства, трактористы, водители. Перенесенная инфекция оставляет стойкий пожизненный типоспецифический иммунитет [3, 8, 14].

Заражение ГЛПС может происходить в любое время года, но с мая по декабрь отмечается подъем заболеваемости. В последние годы наблюдается смещение сезонного пика из летне-осеннего в осенне-зимний период [3]. В зимний период заражение людей чаще происходит в условиях помещений (овощехранилища, жилые помещения и др.), что обусловлено сезонной миграцией грызунов к жилищу человека.

Цель настоящего исследования – изучение и сравнение клинико-лабораторных изменений при ГЛПС в зависимости от тяжести заболевания.

Материалы и методы

За период 2014–2016 гг. нами было обследовано 284 случая заболевания ГЛПС (мужчин – 243 (85,8%), женщин – 41 (14,2%)). Средний возраст обследуемых составил $36,19 \pm 0,68$ лет, подавляющее большинство пациентов – 91,2% – были лица работоспособного возраста (18–50 лет), находившиеся на стационарном лечении в инфекционном отделении ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗ г. Москвы и ГУЗ ГБ № 2 им. Е.Г. Лазарева г. Тулы.

В зависимости от тяжести течения болезни все больные были разделены на 3 группы. Первую группу составили 48 человек с легким течением болезни, вторую группу – 162 человека со среднетяжелым и третью группу – 74 человека с тяжелым течением. Диагноз ГЛПС устанавливали на основании общепринятых клинических, эпидемиологических, лабораторно-инструментальных данных.

Диагноз ГЛПС подтвержден реакцией непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) в парных сыворотках, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения фрагментов вирусной РНК в крови.

Обработку результатов исследований выполняли с использованием параметрических методов на ПК с помощью программы Microsoft Excel. Данные приведены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Для оценки достоверности различий сравниваемых средних (относительных величин) использовался критерий Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Анализ клинических проявлений ГЛПС показал, что заболевание характеризовалось циклическим течением с последовательной сменой периодов болезни – начальный (лихорадочный) период – средней продолжительностью $4,24 \pm 0,3$ дня, олигурический период – средней продолжительностью $8,01 \pm 0,2$ дня, полиурический период – средней продолжительностью $10,5 \pm 0,8$ дня – и период реконвалесценции. Средний срок поступления больных в стационар от начала заболевания составил $5,1 \pm 0,13$ дня болезни.

У всех больных с ГЛПС в лихорадочный период отмечался интоксикационный синдром в виде повышения температуры, головной боли, боли в глазных яблоках, миалгии, отсутствия аппетита (52,2%), рвоты (37%). Респираторный синдром в начальном периоде развивался лишь у больных с легкой формой заболевания (26%). Ведущими признаками респираторного синдрома были жалобы больных на заложенность носа, сухой кашель, першение в горле. У больных средней степени тяжести достоверно чаще встречался абдоминальный синдром (37%), который проявлялся болями в животе и диареей. Нарушение зрения (снижение остроты зрения, появление «тумана, сетки» перед глазами) наблюдалось у 84% больных, выраженность также зависела от тяжести болезни с наибольшей частотой при тяжелой форме заболевания.

Ретроспективный анализ направительных диагнозов показал, что в 24,0% случаев имел место ошибочный диагноз. Из общего числа ошибочных диагнозов в 18% случаев имел место направительный диагноз инфекционного заболевания (лептоспироз, грипп, ОРВИ, бактериальное пищевое отравление, менингит). В 6% – терапевтическое/хирургическое заболевание (пиелонефрит, гломерулонефрит, холецистопанкреатит, пневмония, кишечная непроходимость).

Астеновегетативный синдром, проявляющийся слабостью, недомоганием, снижением трудоспособности и повышением температуры тела до фебрильных цифр, в начальном периоде наблюдался у всех пациентов. Клинические признаки геморрагического синдрома обнаружены у 10,2% заболевших.

Олигурический период у всех больных сопровождался снижением температуры тела

до нормальных (14%) и субфебрильных (86%) цифр с сохранением интоксикационного синдрома. Выраженность симптомов интоксикации коррелировала с тяжестью течения заболевания. Одновременно формировался и почечный синдром в виде боли в поясничной области и олигоанурии. Боли в поясничной области отмечали 100% больных при среднетяжелой, тяжелой и 81,3% при легкой форме. Продолжительность этого синдрома в среднем составила $12,4 \pm 0,4$ дня и коррелировала с тяжестью инфекционного процесса. Олигурия наблюдалась у всех больных тяжелой формой заболевания и у 56,2% легкой. Анурия встречалась только у больных с тяжелой формой заболевания. Больным тяжелой формой ГЛПС в 91% случаев потребовалось проведение гемодиализа. При тяжелом течении ГЛПС олигурический период сопровождался абдоминальными болями и периферическими отеками.

Обращает внимание, что клинические признаки геморрагического синдрома выявлены

лишь у 10,2% заболевших – это 30 больных с тяжелой формой ГЛПС, которая у всех пациентов сопровождалась петехиальной сыпью, кровоизлиянием в склеры (24 чел.), носовым кровотечением (17 чел.), желудочно-кишечным кровотечением (1чел.).

Наступление полиурии сопровождалось улучшением самочувствия больных. Купировались клинические проявления геморрагического и абдоминального синдромов, улучшался аппетит, исчезали отеки, появлялась сильная жажда. Важнейшим признаком этого периода являлось увеличение объема суточной мочи до 4-5 литров. Сохранялась астения, которая в среднем длилась до $23,3 \pm 0,5$ дня болезни. Тяжелая форма сопровождалась более длительной астенизацией и болями в пояснице.

При изучении данных лабораторных исследований были получены следующие результаты.

Таблица 1

Результаты клинического анализа крови в олигурический период

Параметры	Легкое течение	Средней степени	Тяжелое течение
WBC	$9,63 \pm 3,83$	$11,05 \pm 2,39$	$14,13 \pm 3,32$
RBC	$4,73 \pm 0,47$	$4,7 \pm 0,43$	$5,18 \pm 0,37$
HGB, g/L	$138,93 \pm 11,63$	$137,37 \pm 11,36$	$154,97 \pm 12,28$
HCT, %	$36,88 \pm 3,51$	$36,67 \pm 4,18$	$40,49 \pm 4,01$
MCV, fL	$79,60 \pm 4,75$	$77,35 \pm 4,86$	$79,34 \pm 4,80$
MCH, Pg	$29,80 \pm 2,12$	$28,87 \pm 1,34$	$29,82 \pm 1,16$
MCH C, g/L	$346,38 \pm 51,88$	$375,13 \pm 18,38$	$377,88 \pm 17,56$
PLT	$159,56 \pm 58,05$	$114,37 \pm 65,78$	$69,14 \pm 68,23$
LY, %	$22,89 \pm 9,87$	$29,22 \pm 9,54$	$25,95 \pm 6,22$
MO, %	$8,26 \pm 3,46$	$8,22 \pm 2,80$	$9,58 \pm 2,92$
GP, %	$68,08 \pm 13,39$	$58,97 \pm 9,58$	$62,7 \pm 7,82$

Проведенный сравнительный анализ основных гематологических показателей выявил, что уровень лейкоцитов крови в лихорадочном периоде был достоверно выше у больных со среднетяжелым и тяжелым течением ГЛПС ($7,8 \times 10^9/\text{л}$ – $13,1 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$). При легкой форме количество лейкоцитов не повышалось ($4,9 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$). В олигурический период количество лейкоцитов достоверно возрастало во всех трех сравниваемых группах. Тромбоцитопения выявлялась практически во всех сравниваемых группах уже в лихорадочном периоде ($159,1 \pm 10,8 \times 10^9/\text{л}$, $114,3 \pm 8,8 \times 10^9/\text{л}$ и $69,2 \pm 6,9 \times 10^9/\text{л}$ соответственно).

Среди биохимических исследований уровень мочевины и креатинина традиционно является одним из основных критериев тяжести

ГЛПС и развития острой почечной недостаточности. В нашем исследовании при легких формах уровень мочевины и креатинина практически не изменялся, оставаясь в пределах нормы на всем протяжении болезни. При среднетяжелой форме средний уровень мочевины в крови достигал $18,12 \pm 0,7$ ммоль/л, а креатинина $236,6 \pm 20,4$ мкмоль/л. При тяжелом течении ГЛПС уровень мочевины и креатинина был наиболее высоким и составлял соответственно $32,76 \pm 0,9$ ммоль/л и $543,1 \pm 20,8$ мкмоль/л. Нормализация показателей мочевины и креатинина происходила в период полиурии соответственно в среднем на $14,5 \pm 0,5$ и $18,8 \pm 0,5$ день болезни, коррелируя с тяжестью заболевания.

В олигурическом периоде в связи с развитием почечного синдрома в моче определялись

гипоизостенурия, протеинурия, цилиндрурия, гематурия (микро- и макрогематурия). Наиболее выраженные изменения в моче были у боль-

ных тяжелой формой. В период полиурии сохранялась гипоизостенурия.

Таблица 2

Результаты биохимического анализа крови в олигурический период

Показатели (min-max)	Легкое течение (min-max)	Средней степени тяжести (min-max)	Тяжелое течение (min-max)
АСТ, ед/л	31,65 – 23,63	39,35 – 13,15	47,61 – 19,46
АЛТ, ед/л	38,56 – 36,86	44,98 – 23,57	54,67 – 25,60
ГГТ, ед/л	22,2 – 9,70	43,3 – 19,19	48,72 – 26,06
ЩФ, ед/л	84,25 – 14,25	133,18 – 39,02	93,06 – 21,01
Альбумин, г/л	43,05 – 7,55	39,78 – 3,98	37,75 – 4,42
Креатинин, мкмоль/л	67,93 – 111,31	236,58 – 65,53	543,13 – 65,59
Мочевина, ммоль/л	6,5 – 5,9	18,12 – 14,5	32,76 – 27,9
Общий белок, г/л	68,76 – 3,01	53,21 – 5,51	44,38 – 6,85
Холестерин, ммоль/л	5,14 – 0,21	4,06 – 0,77	3,93 – 0,69
Общий билирубин, мкмоль/л	13,52 – 4,71	10,16 – 3,29	10,52 – 3,51

Таблица 3

Результаты клинического анализа мочи в олигурическом периоде

Показатели	Легкое течение	Средней степени тяжести	Тяжелое течение
GLU, ммоль/л	0	0	0,13 – 0,24
PRO, г/л	0,61 – 0,70	0,86 – 1,13	1,92 – 2,76
РН	5,45 – 0,75	5,1 – 0,6	5,32 – 0,66
Уд. вес	1015 – 1010	1010 – 1005	1005 – 1001
WBC	0–4	6–14	16–24
RBC	2–6	10–18	28–46
Цилиндр. эпителий	2–8	12–20	22–34

Заключение

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что ГЛПС в настоящее время характеризуется высоким уровнем заболеваемости с формированием среднетяжелых и тяжелых форм. Правильной постановке диагноза в начальный период может помочь обнаружение следующих клинических симптомов: высокая лихорадка, головная боль, боль и першение в горле, жажда, боли в пояснице, животе, снижение остроты зрения, наличие гиперемии лица, шеи, воротниковой зоны, инъекция сосудов склер. О тяжести заболевания может свидетельствовать наличие гипотензии, тахикардии, выраженных болей в животе и в поясничной области, тошноты, рвоты, снижения остроты зрения. По результатам наших исследований, периферические отеки и геморрагический синдром (петехиальная сыпь, кровоизлияния в склеру, носовые и кишечные кровотечения) обнаружены лишь у больных с тяжелой формой ГЛПС. Из лабораторных показателей заподозрить ГЛПС помогает наличие сочетания

тромбоцитопении, увеличения СОЭ, протеинурии, цилиндрурии, лейкоцитурии, микрогематурии. Косвенными признаками развития тяжелой формы заболевания уже в начальный (лихорадочный) период ГЛПС может быть выраженный лейкоцитоз, тромбоцитопения, выраженная протеинурия, лейкоцитурия, макрогематурия, цилиндрурия. Изменения показателей мочевины, креатинина информативны для постановки диагноза только в олигурическом периоде. Ранняя диагностика ГЛПС (на уровне приемного покоя) позволяет обеспечить правильную тактику режима и лечения больных, настороженность по угрозе развития осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Алексеев О.А., Суздальцев А.А., Ефратова Е.С. Иммуные механизмы в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Терапевтический архив*. 1998; 11: 39–42.

2. Магазов Р.Ш. (ред.) *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом*. Уфа; 2006: 240.

3. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. (ред.) *Инфекционные болезни. Национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 1104.

4. Колпачихин Ф.Б. и др. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) в Среднем Поволжье*. Казань: КИБ КФАН; 1989: 327.

5. Налюфеев А.А., Ибрагимова С.Х., Молева Л.А. Специфическая лабораторная диагностика ГЛПС. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2002; 2: 48.

6. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К. *Инфекционные болезни. Руководство для врачей общей практики*. Санкт-Петербург: Питер; 2001: 576.

7. Рощупкин В.И., Суздальцев А.А. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом*. Самара; 2003: 68.

8. Лобзин Ю.В. (ред.) *Руководство по инфекционным болезням*. Санкт-Петербург: Фолиант; 2003:1036.

9. Сиротин Б.З., Жарский С.Л., Ткаченко Е.А. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: последствия, их диагностика и классификация, диспансеризация переболевших*. Хабаровск; 2002: 128.

10. Сомов Г.П., Беседнова Н.Н. *Геморрагические лихорадки*. Москва: Медицина; 1981: 200.

11. Ткаченко Е.А. Эпидемиологические аспекты изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Инфекционные болезни на рубеже XXI века*. Москва, 2000; Ч. 2: 58.

12. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан*. Уфа; 1995: 245.

13. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. *Лекции по инфекционным болезням*. Москва: Медицина; 2007: 1032.

14. Cossgriff T.M. Mechanisms of disease in Hantavirus infection: Pathophysiology of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Rev. Infect. Dis.* 1991; 36(1): 55–61.

15. Huggins J.W., Hsiang C.M., Cosgriff T.M. et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin

therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. Infect. Dis.* 1991; 6(164):119–127.

16. Murphy M.E., Kariwa H., Mizutani T. et al. Characterization of in vitro and in vivo antiviral activity of lactoferrin and ribavirin upon hantavirus. *J. Vet. Med. Sci.* 2001; 6(63): 637–645.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Малов Валерий Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 1.

Тел.: (499) 2480553.

E-mail: valmalov@list.ru

Информация об авторах

Немилюева Елена Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 1.

Тел.: (499) 2480553.

E-mail: Infection_mma@mail.ru

Нехаев Сергей Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Тульского государственного университета, г. Тула.

300012, г. Тула, пр. Ленина, 92.

Тел.: (4872) 734444.

E-mail: info@tsu.tula.ru

Туаева Алана Олеговна, врач-гематолог 10 инфекционного отделения МГЦ СПИД Инфекционной клинической больницы № 2, г. Москва.

105275, г. Москва, 8-я улица Соколиной горы, 15.

Тел.: (495) 3655183.

E-mail: ikb2@zdrav.mos.ru

Потекаева Светлана Александровна, к.м.н., врач-инфекционист, заведующая 1 инфекционным отделением Инфекционной клинической больницы № 2, г. Москва.

105275, г. Москва, 8-я улица Соколиной горы, 15.

Тел.: (495) 3652833.

E-mail: ikb2@zdrav.mos.ru

УДК 616.72-002.77:330.59:316.6:616.24-008.4:615.03

ВЛИЯНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ПРИ НАЛИЧИИ АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Едыкомов В.А., Затеев А.В., Бердюгина А.В., Клестер К.В., Николаева М.Г.

Целью исследования явилась сравнительная оценка КЖ больных РА и корреляционных взаимосвязей его проявлений с выраженностью тревожно-депрессивных расстройств при ассоциации с заболеваниями органов дыхания.

Материалы и методы. В исследование включено 172 пациента, из них у 48 диагностирован РА (I группа), у 62 – ассоциация РА и БОД (II группа), у 60 диагностированы болезни органов дыхания (III группа). РА определен в соответствии с классификационным критерием ACR/EULAR (2010) для РА, при среднем числе баллов по 4 позициям равном $8,4 \pm 3,11$. Группы сопоставимы по полу и возрасту. Для оценки КЖ больных РА использовали опросники SF-36 Health Status Survey (SF-36) и HAQ. Оценку реактивной и личностной тревожности проводили по шкале Спилберга-Ханина.

Результаты. У больных II группы (РА+БОД) все показатели КЖ были статистически значимо ниже, чем в группах сравнения ($p < 0,001$). В наибольшей степени изменялись показатели физического здоровья (физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье). Среди показателей КЖ, характеризующих психологическое здоровье (Ж, социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ)), в большей степени были снижены РЭФ – на 52,3% и Ж – на 36,1%. При сочетании РА и БОД уровень клинически выраженной тревоги был наиболее высоким (60,9%; $pI-II=0,007$; $pII-III=0,03$). Клинически выраженная депрессия диагностирована у 56,3% больных II группы ($pI-II=0,021$; $pII-III=0,046$), у пациентов III группы статистически значимо чаще диагностирована субклиническая депрессия (у 60%, $pII-III=0,051$). У большинства больных РА по опроснику Спилберга-Ханина наблюдалась высокая личностная (48%) и ситуативная (56%) тревожность. При проведении регрессионного анализа выраженность тревоги по шкале HADS прямо коррелировала с возрастом ($r=0,44$), индексом HAQ ($r=0,69$), активностью заболевания по DAS28 ($r=0,53$), длительностью заболевания ($r=0,37$), функциональным классом ($r=0,38$), а выраженность депрессии – с ИМТ ($r=0,66$) и возрастом ($r=0,82$) пациентов.

Заключение. Комплексное изучение КЖ больных РА, в том числе при ассоциации с патологией системы дыхания, выявило существенные взаимосвязи показателей КЖ с основными клиническими характеристиками больных, выраженностью боли и степенью активности заболевания. Наличие ассоциированного поражения костно-мышечной, дыхательной систем и психоэмоциональной сферы формирует порочный круг взаимногоотягощения и диктует необходимость комплексного обследования пациента с целью адекватной коррекции.

Ключевые слова: качество жизни, ревматоидный артрит, болезни органов дыхания.

The research objective was to comparatively assess the QOL of RA patients and the correlation relationships of its manifestations with the severity of anxiety-depressive disorders in association with respiratory diseases.

Materials and methods. The study included 172 patients, 48 of them were diagnosed with RA (group I), 62 – association of RA and RD (group II), 60 were diagnosed with respiratory diseases (group III). RA was determined in accordance with the classification criterion ACR/EULAR (2010) for RA, with an average score of 8.4 ± 3.11 on 4 positions. The groups are comparable in gender and age. The SF-36 Health Status Survey (SF-36) and HAQ questionnaires were used to assess the QOL of RA patients. The assessment of reactive and personal anxiety was conducted according to the State-Trait Anxiety Inventory.

Results. In group II patients (RA+RD), all QOL indicators were statistically significantly lower than in comparison groups ($p < 0.001$). The greatest changes occurred in physical health indicators (physical functioning (PF), role-physical functioning (RPF), pain (P), general health). Among the QOL indicators characterizing psychological health (V, social functioning (SF), role-emotional functioning (REF), mental health (MH)), REF and V were most reduced: by 52.3% and 36.1% respectively. When combined RA and RD, the level of clinically expressed anxiety was the highest (60.9%; $pI-II=0.007$; $pII-III=0.03$). Clinically expressed depression was diagnosed in 56.3% of group II patients ($pI-II=0.021$; $pII-III=0.046$); in group III patients, subclinical depression was statistically significantly more likely to be diagnosed (60%, $pII-III=0.051$). In the majority of RA patients according to the STAI, there was high personal (48%) and situational (56%) anxiety. In regression analysis, the severity of HADS anxiety was directly correlated with age ($r=0.44$), HAQ index ($r=0.69$), disease activity according to

DAS28 ($r=0.53$), disease duration ($r=0.37$), functional class ($r=0.38$); depression severity was correlated with BMI ($r=0.66$) and age ($r=0.82$) of patients.

Conclusion. A comprehensive study of the QOL of RA patients, including association with respiratory system pathology, revealed significant interrelations of QOL indicators with the main clinical characteristics of patients, severity of pain, and the degree of disease activity. The presence of associated lesion of the musculoskeletal, respiratory systems and psychoemotional sphere forms a vicious circle of mutual pressure and dictates the need for a comprehensive examination of the patient for the sake of adequate correction.

Key words: quality of life, rheumatoid arthritis, respiratory diseases.

Согласно результатам эпидемиологических исследований, в настоящее время в России общее количество больных ревматоидным артритом (РА) составляет немногим более 1 млн человек (почти 1% населения) [1, 2].

У двух третей больных РА в течение первых двух лет от начала заболевания появляются рентгенологические признаки деструкции суставных тканей. Через три-пять лет от начала заболевания более 50% пациентов становятся инвалидами и утрачивают трудовые функции. Нарушение подвижности суставов, вовлечение в процесс других органов и систем, нежелательные побочные эффекты проводимой терапии приводят к выраженным психоэмоциональным нарушениям, среди которых преобладают тревожно-депрессивные и социальные ограничения, приводящие к значительному ухудшению качества жизни (КЖ) пациентов [3].

Согласно современным данным, ревматоидный артрит, тревожно-депрессивные расстройства и болезни дыхательной системы имеют не только общие факторы риска – курение, хронический психосоциальный стресс, генетическую предрасположенность, но и сочетают ряд общих патогенетических механизмов. Основную патогенетическую роль играют изменения иммунной системы провоспалительного характера, которые включают нарушения выработки и взаимодействия Т-лимфоцитов, цитокинов, интерлейкинов (ИЛ)-1, 6, 8, фактора некроза опухоли ФНО- α , а также оксидативный стресс, выявляемые при заболеваниях респираторного тракта, ревматологических и психоэмоциональных нарушениях. Системное воспаление, как и системный оксидативный стресс, с повышением провоспалительных цитокинов является основным патофизиологическим механизмом формирования и прогрессирования как непосредственно болезней органов дыхания, так и формирования внелегочных эффектов [4, 5].

Цель исследования: дать оценку КЖ больных РА и выявить взаимосвязь его проявлений с тяжестью тревожно-депрессивных расстройств при ассоциации с болезнями системы дыхания (БСД).

Материалы и методы

Проведено непосредственное клиническое наблюдение 172 больных, находившихся

на стационарном лечении в ревматологическом и общетерапевтическом отделениях КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Барнаула за период с 2016 по 2018 гг. Все больные были разделены на группы:

- I группа состояла из 48 больных РА;
- II группа включала 64 больных РА в сочетании с БСД;
- III группа включала 60 больных, страдающих БСД.

Критерии исключения: особые, в том числе ювенильные, формы РА, наличие злокачественных новообразований, наличие иных клинически значимых хронических соматических заболеваний с неблагоприятным краткосрочным прогнозом, отказ от участия в исследовании.

Больные включались в исследование по мере поступления. Каждый пациент подписывал бланк информированного согласия.

Пациентам было проведено комплексное общеклиническое обследование с динамическим наблюдением, которое включало клинические, биохимические, иммунологические (РФ, СРБ) анализы крови, общий анализ мочи, рентгенографию суставов.

По критериям Американской коллегии ревматологов (ACR)/EULAR (2010), диагноз РА определен как достоверный [6]. При наличии ранее установленного диагноза хронической патологии системы дыхания были сформированы II и III анализируемые группы больных. При актуализации критериев согласно рекомендациям GOLD (2020) [7] и GINA (2019) [8], хроническая обструктивная болезнь легких диагностирована у 63 (50,8%), бронхиальная астма – у 37 (29,8%), интерстициальные заболевания легких (2018) – у 24 (19,4%), у всех в фазе ремиссии без статистически значимых различий по группам.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Statistica 8.0. Уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведена оценка распределения больных по полу. Большинство пациентов составляли женщины, без статистически значимых различий по группам: в I группе – 87,5%, во II – 82,8%, в III – 81,6% ($p > 0,05$). Преобладали пациенты

Полученные результаты параметров КЖ больных анализируемых групп соответствующего пола и возраста, оцененных с помощью опросника SF-36, свидетельствуют, что все показатели КЖ больных были статистически значимо ниже по сравнению с популяционными. В наибольшей степени это касалось показателей физического здоровья II группы (РА и БСД), которое было более чем на 21 балл ниже средних значений популяционного контроля, что позволяет сделать заключение о значительных ограничениях больных II группы при самообслуживании и выполнении физических нагрузок. В наибольшей степени изменялись показатели физического здоровья (ФФ, РФФ, Б, ОЗ). ФФ было снижено на 45,9%, показатель РФФ на 38,4%, показатель Б на 34,7% по сравнению с аналогичными показателями при отсутствии ассоциированной патологии системы дыхания.

Среди показателей КЖ, характеризующих психологическое здоровье (Ж, СФ, РЭФ, ПЗ), в большей степени были снижены Ж – на 37,2% и СФ – на 33,1%.

Проведен анализ корреляционных зависимостей некоторых клинических показателей со значениями шкал физического (PCS) и психологического здоровья (MCS) SF-36 (таблица 2).

Как видно из таблицы 2, большинство шкал имело умеренные, статистически значимые корреляционные связи с возрастом, активностью заболевания, числом болезненных суставов, болью по ВАШ. Была выявлена высокая отрицательная корреляционная связь между шкалами SF-36 и функциональным статусом больных РА по HAQ. Не было выявлено взаимосвязи КЖ с рентгенологической стадией заболевания ($r=-0,14; -0,11$) и наличием или отсутствием ревматоидного фактора ($r=-0,10; -0,09$).

Таблица 2

Корреляционные зависимости между шкалами SF-36 и клинической картиной анализируемых групп больных

Показатели	РА		РА + БСД	
	ФКЗ	ПКЗ	ФКЗ	ПКЗ
Возраст, годы	-0,35(*)	-0,32(*)	0,44(*)	-0,39(*)
Активность по DAS 28	-0,50	-0,41	-0,59(*)	-0,47(*)
Число болезненных суставов, n	-0,30(*)	-0,33(*)	-0,36(*)	-0,44(*)
Боль по ВАШ, мм	-0,58(*)	-0,64(*)	-0,68(*)	-0,75(*)
HAQ, баллы	-0,72(*)	-0,75(*)	-0,82(*)	-0,75(*)
Рентгенологическая стадия	-0,16	-0,11	-0,15	-0,15
РФ, МЕ/мл	-0,08	-0,11	-0,13	-0,10

Примечание: числовые значения коэффициента корреляции по Пирсону, знак «-» означает отрицательную корреляционную связь. Корреляционная связь, статистически значимая при $p < 0,05$, обозначена звездочкой.

При исследовании психоэмоционального статуса у больных РА была выявлена высокая частота тревожно-депрессивных расстройств. Согласно Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), клинически выраженная тревога наблюдалась у каждого третьего (35%) больного РА, более чем у половины (56%; $p_{I-II}=0,04$) – субклиническая. При сочетании болезней органов дыхания и ревматоидного артрита уровень клинически выраженной тревоги был наиболее высоким (60,9%; $p_{I-II}=0,007$; $p_{II-III}=0,03$). Клинически выраженная депрессия диагностирована у 56,3% больных II группы ($p_{I-II}=0,021$; $p_{II-III}=0,046$), у пациентов III группы статистически значимо чаще диагностирована субклиническая депрессия (у 60%, $p_{II-III}=0,051$). Аналогичные данные получены при оценке депрессии по шкале депрессии Бека.

У большинства больных РА по опроснику Спилбергера-Ханина наблюдалась высокая личностная (48%) и ситуативная (56%) тревожность с утяжелением клинической картины при наличии ассоциированной патологии.

При проведении регрессионного анализа выраженность тревоги по шкале HADS прямо коррелировала с возрастом ($r=0,44$), индексом HAQ ($r=0,69$), активностью заболевания по DAS28 ($r=0,53$), длительностью заболевания ($r=0,37$), функциональным классом ($r=0,38$), а выраженность депрессии – с ИМТ ($r=0,66$) и возрастом ($r=0,82$) пациентов.

Психотерапия включала индивидуальные, групповые и терапевтические программы. Большинство пациентов участвовало в суппортивной (поддерживающей) индивидуальной и когнитивно-поведенческой групповой терапии. Около половины больных, преимущественно женщины, предъявляли жалобы на отсутствие помощи и теплой поддержки со стороны близких, а также на зависимость от их помощи. Установлено, что психологические расстройства имеют прямую корреляцию с физическим состоянием пациента. Исходя из этого, ожидаемым результатом психотерапии в реабилитации больных РА явилось не только улучшение психического состояния, но и улучшение физического самочувствия, а, возможно, и модифи-

кация течения соматического заболевания (за счет снижения риска рецидивов). Нами отмечена положительная динамика по результатам психологического обследования.

В то же время, согласно исследованиям, проведенным А. Hirata и соавт. [13], S. Peterson и соавт. [14], А. R. Ruhaila и соавт. [15], применение антидепрессантов у больных при ассоциации РА и ХОБЛ не только снижает выраженность системного воспаления путем блокады обратного нейронального захвата нейротрансмиттеров в ЦНС, но и оказывает не прямое антиоксидантное действие путем повышения синтеза глутатиона, пероксидаз, каталаз и других компонентов антиоксидантной системы. Эффективность применения антидепрессантов и атипичных нейролептиков у больных РА подтверждена результатами многочисленных исследований.

Заключение

Комплексное изучение КЖ больных РА, в том числе при ассоциации с патологией системы дыхания, выявило существенные взаимосвязи показателей КЖ с основными клиническими характеристиками больных, выраженностью боли и степенью активности заболевания. У ¾ больных РА выявляются тревожно-депрессивные расстройства, выраженность которых коррелирует с основными показателями активности воспалительного процесса. Наличие ассоциированного поражения костно-мышечной, дыхательной систем и психоэмоциональной сферы формирует порочный круг взаимоотношения и диктует необходимость комплексного обследования пациента с целью адекватной коррекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Шереметьева И.И., Санашева И.Д. Клинико-эпидемиологические и социокультурные особенности психической патологии у жителей Республики Алтай. *Вестник психиатрии и психологии Чувашии*. 2015; 11(4): 17-38.
2. Шереметьева И.И., Строганов А.Е., Рыбалко М.И., Нарожнов В.Д., Лещенко Л.В., Курышкин В.И. Становление и развитие психиатрии на Алтае (к 60-летию юбилею кафедры психиатрии Алтайского государственного медицинского университета). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 3 (100): 91-94.
3. Клестер Е.Б., Лычев В.Г., Локтионова Е.В., Игнатьев М.Е. Качество жизни и психологический статус больных ревматоидным артритом при ассоциации с артериальной гипертензией. *Вестник современной клинической медицины*. 2013; 6 (2): 33-36.
4. Клестер Е.Б., Лычев В.Г., Локтионова Е.В., Игнатьев М.Е. Коморбидность при ревма-

тоидном артрите: в фокусе проблемы – взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств и факторов риска кардиоваскулярных заболеваний. *Сочетанные формы заболеваний - актуальная общемедицинская проблема: сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции*. 2013: 42-47.

5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584.

6. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. 79(6): 685-699. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655

7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2019 report. Updated 2020*. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf> (Date accessed: February, 2020).

8. Global strategy for asthma management and prevention, 2019 report. Updated 2019. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> (Date accessed: February, 2020).

9. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST

10. Разрешение на использование и воспроизведение опросника SF-36®: Medical Outcomes Trust. <http://www.sf-36.com/tools/sf36.shtml>. Permission for questionnaire SF-36® use and copy. SF-36®: Medical Outcomes Trust. <http://www.Sf-36.com/tools/sf36.shtml>

11. Ионова Т.И., Новик А.А., Гандек Б. и др. Качество жизни здорового населения Санкт-Петербурга. Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Исследование качества жизни в медицине». Санкт-Петербург, 2000: 54-57.

12. Новик А.А., Ионова Т.И. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. Москва: ОЛМА-ПРЕСС; 2002: 314.

13. Hirata A, Miyamura T, Suenaga Y et al. Latent psychological distress existing behind a set of assessment measures is comparable to or more important than symptoms or disability in the association with quality of life and working statuspatients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(6):968-975. doi: 10.1080/14397595.2018.1428043.

14. Peterson S, Piercy J, Blackburn S et al. The multifaceted impact of anxiety and depression on patients with rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol.* 2019;3:43. doi: 10.1186/s41927-019-0092-5

15. Ruhaila AR, Chong HC. Self-reported symptoms of depression, anxiety and stress among patients with Rheumatoid Arthritis in a Malaysian rheumatology centre - prevalence and correlates. *Med J Malaysia.* 2018;73(4):226-232.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Клестер Каролина Владимировна, ординатор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: +7 (962) 7964052.
E-mail: klester@bk.ru

Информация об авторах

Елыкомов Валерий Анатольевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.

Телефон: (3852) 689673.

E-mail: science@agmu.ru

Затеев Андрей Владимирович, к.м.н., доцент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.

Телефон: (3852) 689673.

E-mail: science@agmu.ru