

© **Е.Р. Ганеева, А.В. Попов, А.И. Ершова**

*ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера  
Минздрава России,*

*г. Пермь, Россия*

## **СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ПЕЧЕНОЧНОГО КРОВОТОКА ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЖЕЛЧЕОТТОКА У БОЛЬНЫХ ХОЛЕЛИТИАЗОМ**

**Аннотация.** Изучен центральный и печеночный кровотоки до и через 12 суток после хирургической коррекции желчеоттока у 71 больного холелитиазом. Пациенты с общим микробным числом (ОМЧ) интраоперационной желчи до  $10^3$  КОЕ/мл вошли в группу больных без холангита, лица с уровнем ОМЧ от  $10^3$  до  $10^6$  КОЕ/мл отнесены в группу с латентным холангитом, а с ОМЧ от  $10^6$  до  $10^8$  КОЕ/мл – в группу с гнойным холангитом. Показано, что нарушение оттока желчи сопровождается артериализацией печеночного кровообращения, систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка, наиболее выраженной при холангите. Расстройства микроциркуляции печени у больных холангитом провоцируют развитие печеночной недостаточности. Восстановление желчеоттока способствует нормализации центральной гемодинамики у больных без воспаления желчных протоков, но не устраняет компенсаторную артериализацию печеночных синусоид. При латентном или гнойном холангите депрессия систолической и диастолической функции левого желудочка сохраняется на протяжении 12 дней после коррекции желчеоттока и сочетается с артериализацией печеночного кровообращения.

**Ключевые слова:** коррекция желчеоттока, центральный и печеночный кровотоки.

© **E.R. Ganeeva, A.V. Popov, A.I. Ershova**

*Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner*

*Perm, Russia*

## **THE CONDITION OF CENTRAL AND HEPATIC BLOOD FLOW BEFORE AND AFTER SURGICAL CORRECTION OF BILE OUTFLOW IN PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS**

**Abstract.** The central and hepatic blood flow were examined in 71 patients with cholelithiasis before and 12 days after the surgical correction of bile outflow. Patients with total bacterial count (TBC) of intraoperative bile less than  $10^3$  CFU/ml were classified as a group without cholangitis. Patients with TBC  $10^3$ - $10^6$  CFU/ml formed the group of latent cholangitis, and patients with TBC  $10^6$ - $10^8$  CFU/ml – group of pyogenic cholangitis. It was shown that the violation of bile outflow is accompanied by arterialisation of hepatic blood flow, systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle, mostly marked in cholangitis. Dysfunctions of hepatic microcirculation in patients with cholangitis provoke hepatic failure. The recovery of bile outflow contributes to normalization of central hemodynamics in patients without inflammation of bile ducts but does not remove compensatory arterialisation of hepatic sinusoids. In the groups of latent or pyogenic cholangitis the depression of systolic or diastolic functions of the left ventricle persists for 12

days after the correction of bile outflow and is combined with arterialisation of hepatic blood flow.  
**Key words:** correction of bile outflow, central and hepatic blood flow.

**Введение.** Наиболее частым осложнением в ближайшем периоде хирургического лечения желчнокаменной болезни (ЖКБ) считают функциональные нарушения печени. Их развитие связывают с различными факторами, среди которых наибольшее внимание привлекают расстройства спланхического кровообращения и микроциркуляции печени [2]. В ряде исследований подчеркивается, что сосудистая декомпенсация печени как основного венозного коллектора брюшной полости возникает раньше паренхиматозной [5] и зависит от уровня циркулирующих вазодилататоров и эндотоксинов [9]. Печеночная недостаточность у больных механической желтухой проявляется, по данным ультразвуковой доплерографии, снижением скорости кровообращения по воротной вене на фоне сохраненного или увеличенного кровотока по печеночной артерии [6, 10]. Портально-артериальная инверсия кровотока при обструкции желчных протоков обуславливает снижение общего печеночного кровообращения до 80% [8]. Компенсаторная артериализация синусоидального кровотока выявляемая при реогепаатографии у больных ЖКБ, осложненной печеночной дисфункцией представляет опасность трансформации в патологическую реакцию, которая может привести к внутрисосудистому и даже интрасинусоидальному тромбообразованию [4]. Микроциркуляторные нарушения печени сопровождаются изменениями центрального кровотока, которые нередко проявляются увеличением сердечного выброса, диастолической дисфункцией, снижением общей систолической функции миокарда и периферического сосудистого сопротивления [3, 7]. Вместе с тем, в существующих исследованиях центральной и печеночной гемодинамики практически отсутствует их сопоставление, при этом авторы [3, 5] не выделяют группы пациентов с механической желтухой и холангитом, оставляя без внимания длительность холестаза.

**Цель исследования.** Изучить динамику изменений центрального и внутрипеченочного кровотока после восстановления пассажа желчи у больных холелитиазом.

**Материалы и методы.** У 71 больного ЖКБ, осложненной нарушением оттока желчи, до операции и на 12-е сутки после восстановления пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку оценивали центральную гемодинамику и внутрипеченочный кровоток при помощи биоимпедансной компьютерной системы «Полиреокардиограф – 01 Пермь». Учитывали ударный объем (УО) сердца, сердечный индекс (СИ), гидравлическую мощность (ГМ), частоту сердечных сокращений (ЧСС), пик мощности изгнания (ПМИ), продолжительность периода релаксации (ПР) левого желудочка. При реогепаатографии определяли индекс объема жидкости печеночных синусоидов (ИО, л/м<sup>2</sup>), печеночный индекс (ПИ, л/мин/м<sup>2</sup>) и индекс артериально-синусоидальной перфузии (ИАПС, ед.) [4]. Учитывали данные биохимического исследования крови и ультразвукового обследования органов гепатобилиарной системы. Интраоперационную желчь исследовали на наличие аэробной и анаэробной флоры. Пациенты с общим микробным числом (ОМЧ) интраоперационной желчи до 10<sup>3</sup> КОЕ/мл вошли в группу больных без холангита, лица с уровнем ОМЧ от 10<sup>3</sup> до 10<sup>6</sup> КОЕ/мл были отнесены в группу с латентным холангитом (ЛХ), а с ОМЧ от 10<sup>6</sup> до 10<sup>8</sup> КОЕ/мл – в группу с гнойным холангитом (ГХ). У 18 пациентов выполнена интраоперационная биопсия печени, морфометрическое исследование ее ткани с количественной оценкой диаметра и площади портальной и центральной венул, площади печеночных синусоидов с использованием статистической компьютерной программы Imago-Pro Plus (США).

Для выявления значимых различий в рассматриваемых группах использовались стандартные методы непараметрической статистики – критерии Вальда-Вольфовитца (Wald-Wolfowitz Runs Test), Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test) и Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov Test).

Достоверность различий ( $p$ ) между средними для выявления значимых различий в группах пациентов «до лечения» и «после лечения» оценивали с использованием непараметрических критериев Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test) и знакового (Sign-test). Различие показателей считали значимым при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводили с использованием ранговых методов и метода Спирмена (Spearman).

**Результаты.** При поступлении уровень ИО при ЛХ не отличался от такового у пациентов без воспаления общего желчного протока (ОЖП) и была несколько выше, чем у больных ГХ (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели печеночной гемодинамики у больных желчнокаменной болезнью с нарушением оттока желчи**

Показатель	Сроки наблюдения	Без холангита ( $n = 27$ )	Холангит	
			латентный ( $n = 18$ )	гнойный ( $n = 26$ )
ИО, л/м <sup>2</sup>	до операции	1,04 ± 0,10	1,04 ± 0,11	0,90 ± 0,07
	12-е сут. после	0,99 ± 0,17	0,99 ± 0,14	0,98 ± 0,10
ПИ, л/мин/м <sup>2</sup>	до операции	0,54 ± 0,11	0,62 ± 0,15	0,40 ± 0,09
	12-е сут. после	0,52 ± 0,22	0,48 ± 0,15	0,47 ± 0,13
ИАПС, ед.	до операции	0,43 ± 0,02	0,47 ± 0,06	0,38 ± 0,02*
	12-е сут. после	0,38 ± 0,03	0,41 ± 0,06	0,38 ± 0,04

Примечание: \* – различие достоверно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями у больных без холангита

Латентное воспаление желчных протоков сопровождалось максимальным притоком артериальной крови к синусоидам и сочеталось с увеличением артериально-синусоидальной перфузии. Сильная коррелятивная связь между показателем ПИ и ИО ( $R_s = 0,94$ ;  $p < 0,001$ ), с одной стороны, и взаимосвязь уровня ПИ с площадью синусоидов – с другой ( $R_s = 0,34$ ;  $p = 0,054$ ) указывала на артериализацию синусоидального кровотока. Компенсаторная инверсия портально-артериального кровообращения подтверждалась прямой связью уровня ИО с площадью синусоидов ( $R_s = 0,59$ ;  $p = 0,001$ ) и обратной – с диаметром портальных венул ( $R_s = -0,45$ ;  $p = 0,035$ ). Показатели ИО ( $1,23 \pm 0,17$  и  $1,14 \pm 0,25$  л/м<sup>2</sup> соответственно), ПИ ( $0,86 \pm 0,37$  и  $0,65 \pm 0,22$  л/мин/м<sup>2</sup> соответственно) и ИАПС ( $0,55 \pm 0,09$  и  $0,53$

$\pm 0,11$  ед. соответственно) у больных ЛХ с печеночной недостаточностью на фоне нормального или повышенного уровня общего билирубина крови (более 20,5 мкмоль/л) были одинаковыми и выше значений у лиц без печеночной дисфункции ( $p < 0,05$ ). У пациентов без печеночной недостаточности показатели ПИ ( $0,21 \pm 0,05$  и  $0,27 \pm 0,06$  л/мин/м<sup>2</sup> соответственно;  $p > 0,05$ ), ИО ( $0,79 \pm 0,08$  и  $0,78 \pm 0,09$  л/м<sup>2</sup> соответственно;  $p > 0,05$ ) и ИАПС ( $0,28 \pm 0,05$  и  $0,31 \pm 0,04$  ед. соответственно;  $p > 0,05$ ) также не отличались у лиц с гипербилирубинемией или с уровнем общего билирубина менее 20,5 мкмоль/л. Последнее свидетельствует о том, что развитие печеночной недостаточности при ЛХ зависит не только от степени обструкции желчных протоков, но и обусловлено нарушениями микроциркуляции печени.

При гнойном воспалении ОЖП артериализация печеночного кровотока была несколько ниже, чем у больных без холангита или с латентным воспалением билиарного тракта, а уровень артериально-синусоидальной перфузии – минимальным. К предикторам развития печеночной недостаточности при ГХ помимо обструкции желчных протоков можно отнести декомпенсацию гемодинамических резервов печеночного кровообращения. Последняя проявлялась «срывом» компенсаторной артериализации печеночных синусоидов, полнокровие которых поддерживалось за счет спазма постсинусоидального сфинктерного аппарата печени, что подтверждает результаты исследований других авторов [7, 9, 10]. Так, у пациентов с печеночной недостаточностью без гипербилирубинемии уровень ИО составил  $0,83 \pm 0,06$  л/м<sup>2</sup>, ПИ –  $0,29 \pm 0,08$  л/мин/м<sup>2</sup>, ИАПС –  $0,34 \pm 0,06$  ед., что соответствовало показателям у больных ГХ с механической желтухой ( $0,79 \pm 0,07$  л/м<sup>2</sup>,  $0,28 \pm 0,07$  л/мин/м<sup>2</sup> и  $0,33 \pm 0,04$  ед. соответственно;  $p > 0,05$ ), но был ниже, чем у лиц с ЛХ с равной степенью угнетения функции печени ( $p < 0,05$ ).

К 12-м суткам после коррекции желчеоттока у больных без холангита отмечалось умеренное снижение показателей ИО, ПИ и ИАПС, а их уровень оставался выше, чем у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). У 3 пациентов с печеночной недостаточностью из 5 высокие значения ИО ( $1,24 \pm 0,10$  л/м<sup>2</sup>) и ИАПС ( $0,51 \pm 0,02$  ед.) сохранялись до 12-х суток и были обусловлены артериализацией печеночного кровотока ( $0,63 \pm 0,03$  л/мин/м<sup>2</sup>).

Восстановление оттока желчи у пациентов с ЛХ не повлияло на внутрипеченочный кровоток. Объемный кровоток в синусоидах и приток к ним артериальной крови оставались на исходном уровне ( $p > 0,05$ ). У 3 пациентов с печеночной недостаточностью из 7 высокий уровень ИО ( $1,56 \pm 0,16$  л/м<sup>2</sup>) и ИАПС ( $0,67 \pm 0,09$  ед.) сохранялся до 12-х суток наблюдения и поддерживался за счет притока к синусоидам артериальной крови ( $1,09 \pm 0,24$  л/мин/м<sup>2</sup>).

После операции у больных с гнойным воспалением желчных протоков отмечено умеренное увеличение показателей ПИ и ИО ( $p > 0,05$ ), а уровень ИАПС не отличался от исходных значений и был сопоставим с показателями пациентов без воспаления билиарного тракта или ЛХ. У 4 больных с печеночной недостаточностью из 10 высокий уровень ИО ( $1,27 \pm 0,03$  л/м<sup>2</sup>), ПИ ( $0,69 \pm 0,10$  л/мин/м<sup>2</sup>) и ИАПС ( $0,54 \pm 0,07$  ед.) сохранялся до 12-х суток. Одной из причин длительного восстановления гемодинамики печени у них служила поздняя коррекция желчеоттока ( $6,8 \pm 2,8$  суток), тогда как у остальных пациентов с печеночной дисфункцией продолжительность механической желтухи не превышала 3-х дней ( $2,8 \pm 0,4$  дня;  $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Показатели центральной гемодинамики у больных желчнокаменной болезнью с нарушением оттока желчи**

Показатель	Здоровые	Сроки наблюдения	Без холангита ( $n = 27$ )	Латентный холангит ( $n = 18$ )	Гнойный холангит ( $n = 26$ )
УО, л	$0,089 \pm 0,005$	до операции	$0,049 \pm 0,004$	$0,040 \pm 0,005^*$	$0,040 \pm 0,003^*$
		12-е сут. после	$0,044 \pm 0,004$	$0,031 \pm 0,005^*$	$0,052 \pm 0,019$

ЧСС, в мин	58,1 ± 0,99	до операции	70,3 ± 2,8	73,2 ± 3,6	80,1 ± 2,7*
		12-е сут. после	77,0 ± 3,6	79,6 ± 7,3	84,2 ± 2,5*
СИ, л×мин/м	3,01 ± 0,09	до операции	1,98 ± 0,13	1,68 ± 0,19*	1,89 ± 0,14
		12-е сут. после	1,95 ± 0,22	1,39 ± 0,20*	1,67 ± 0,15
ГМ, Вт	1,02 ± 0,04	до операции	0,73 ± 0,06	0,65 ± 0,07	0,68 ± 0,05
		12-е сут. после	0,72 ± 0,08	0,47 ± 0,06*	0,56 ± 0,06*
ПМИ, Вт/с	74,4 ± 3,9	до операции	76,3 ± 9,7	68,1 ± 7,9	67,3 ± 4,4
		12-е сут. после	73,2 ± 7,5	59,9 ± 7,0*	52,6 ± 5,8*
ПР, с	0,103 ± 0,001	до операции	0,124 ± 0,006	0,121 ± 0,005	0,113 ± 0,007
		12-е сут. после	0,104 ± 0,006	0,119 ± 0,005	0,097 ± 0,005

Примечание: \* – различие достоверно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями у больных без холангита

На момент поступления показатели сердечного выброса, насосной и сократительной функции миокарда при латентном или гнойном холангите были ниже, чем у пациентов без воспаления ОЖП, и эти различия сохранялись до 12-х суток после коррекции желчеоттока (табл. 2). Показатель ИО коррелировал с уровнем УО ( $R_s = 0,4$ ;  $p = 0,008$ ). Значения ИАПС были связаны с ЧСС ( $R_s = 0,27$ ;  $p < 0,01$ ), а ПР – с диаметром портальной вены ( $R_s = 0,29$ ;  $p = 0,032$ ). К 12-м суткам после операции показатель ЧСС у всех пациентов увеличивался ( $p < 0,05$ ) и достигал максимальных значений у больных ГХ. Депрессия систолической и диастолической функции левого желудочка при воспалении ОЖП сохранялась на протяжении всего послеоперационного периода. Это противоречит мнению о том, что нормализация центральной гемодинамики опережает восстановление печеночного кровотока [1]. Только у пациентов без холангита диастолическая функция миокарда имела четко выраженную тенденцию к нормализации.

### Выводы

1. Нарушение оттока желчи у больных холелитиазом сопровождается артериализацией печеночного кровотока, систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка, наиболее выраженной при воспалении желчных протоков.

2. Восстановление оттока желчи у больных ЖКБ без воспаления желчных протоков способствует нормализации центральной гемодинамики,

но не устраняет компенсаторной артериализации печени.

3. Депрессия систолической и диастолической функции левого желудочка при латентном или гнойном холангите сохраняется на протяжении 12 дней после коррекции желчеоттока и сочетается с артериализацией печеночного кровообращения.

### Список литературы

1. *Зарубина Т.В.* Управление состоянием больных перитонитом с использованием новых информационных технологий. – М.: Изд-во ГИТИСа, 1999. – 265 с.

2. *Кулибаба Д.М., Цветков Э.Г., Мамедова М.В. и др.* Спланхническая гемодинамика при остром холецистите и механической желтухе // Вестник хирургии. – 2000. – № 6. – С. 25–27.

3. *Лебединский К.М., Гордеев В.И., Волков Н.Ю. и др.* Реографический мониторинг интраоперационной гемодинамики // Вестник хирургии. – 2000. – № 5. – С. 71–74.

4. *Попов А.В., Ранкевич Н.А., Ершова А.И. и др.* Возможности реогепатографии в оценке изменений микроциркуляции печени у больных желчнокаменной болезнью // Пермский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 102–108.

5. *Семенюта И.П.* Изменения гемодинамики на этапах лапароскопической холецистэктомии // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 3. – С. 25–27.

6. *Сухарев В.Ф., Кулибаба Д.М., Цветков Э.Г. и др.* Изменения печеночного кровотока у больных с острыми воспалительными заболеваниями желчных путей // Анналы хирургической гепатологии. – 1999. – № 2. – С. 132–133.

7. *Черкасов В.А., Попов А.В., Зубарев М.А., Думлер А.А.* Изменения центральной гемодинамики на этапах хирургического лечения желчнокаменной болезни, осложненной холангитом // Пермский медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 22–26.

8. *Шиманко И.И., Мусселиус С.Г.* Острая печеночно-почечная недостаточность. – М.: Медицина, 1993. – 288 с.

9. *Ito Y., Machen N.W., Urbaschek R. et al.* Biliary obstruction exacerbates the hepatic microvascular inflammatory response to endotoxin // Shock. – 2000. – Vol. 14, № 6. – P. 599–604.

10. *Secchi A., Ortanderl J.M., Schmidt W. et al.* Effect of endotoxemia on hepatic portal and sinusoidal blood flow in rats // J. Surg. Res. – 2000. – Vol. 89, № 1. – P. 26–30.

### References



1. Zarubina T.V. Upravlenie sostojaniem bol'nyh peritonitom s ispol'zovaniem novyh informacionnyh tehnologij [Management of the condition of patients with peritonitis using new information technologies]. Moscow: GITIS; 1999. 265 p. (in Russian).
2. Kulibaba D.M., Tsvetkov E.G., Mamedova M.V. Splanhnikeskaja gemodinamika pri ostrom holecistite i mehanicheskoj zheltuhe [Splanchnic hemodynamics in acute cholecystitis and obstructive jaundice]. *Vestnik hirurgii*, 2000, no. 6, pp. 25–27 (in Russian).
3. Lebedinskiy K.M., Gordeev V.I., Volkov N.Yu. Reograficheskij monitoring intraoperacionnoj gemodinamiki [Rheographic monitoring of intraoperative hemodynamics]. *Vestnik hirurgii*, 2000, no. 5, pp. 71–74 (in Russian).
4. Popov A.V., Rankevich N.A., Ershova A.I. i dr. Vozmozhnosti reogepatografii v ocenke izmenenij mikrocirkuljacii pecheni u bol'nyh zhelchnokamЕННОj bolezn'ju [Possibilities of rheopathographic diagnostics in the evaluation of liver microcirculation changes in patients with gallstone disease]. *Permskij medicinskij zhurnal*, 2009, no. 3, pp. 102–108 (in Russian).
5. Semenyuta I.P. Izmenenija gemodinamiki na jetapah laparoskopicheskoj holecistektomii [Hemodynamics changes during laparoscopic cholecystectomy]. *Anesteziologija i reanimatologija*, 1998, no. 3, pp. 25–27 (in Russian).
6. Sukharev V.F., Kulibaba D.M., Tsvetkov E.G. Izmenenija pechenochnogo krovotoka u bol'nyh s ostrymi vospalitel'nymi zabojevanijami zhelchnyh putej [Changes of hepatic blood flow in patients with acute inflammatory diseases of biliary tracts]. *Annaly hirurgicheskoj gepatologii*, 1999, no. 2, pp. 132–133 (in Russian).
7. Cherkasov V.A., Popov A.V., Zubarev M.A., Dumler A.A. Izmenenija central'noj gemodinamiki na jetapah hirurgicheskogo lechenija zhelchnokamЕННОj boleznj, oslozhnennoj holangitom [Changes of central hemodynamics during surgical treatment of gallstone disease complicated by cholangitis]. *Permskij medicinskij zhurnal*, 2004, no. 1, pp. 22–26 (in Russian).
8. Shimanko I.I., Musselius S.G. Ostraja pechenochno-pochechnaja nedostatochnost' [Acute hepatonephric failure]. Moscow: Medicine; 1993. 288 p. (in Russian).
9. Ito Y., Machen N.W., Urbaschek R. et al. Biliary obstruction exacerbates the hepatic microvascular inflammatory response to endotoxin. *Shock*, 2000, Vol. 14, no. 6, pp. 599–604.
10. Secchi A., Ortanderl J.M., Schmidt W. et al. Effect of endotoxemia on hepatic portal and sinusoidal blood flow in rats. *J. Surg. Res*, 2000, Vol. 89, no. 1, pp. 26–30.

**Ганеева Елена Рудольфовна** – старший преподаватель кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава России

**Попов Александр Владимирович** – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава России, e-mail: [avpopov8@mail.ru](mailto:avpopov8@mail.ru)

**Ершова Анна Ильинична** – аспирант кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава России, e-mail: [ershovaa@inbox.ru](mailto:ershovaa@inbox.ru).

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Пермь 614990, ул Петропавловская, 26.

**Ganeeva Elena Rudolfovna** – senior teacher of the department of pathologic physiology, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner.

**Popov Aleksandr Vladimirovich** – Doctor of Medical Science, associate professor of the department of hospital surgery, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, e-mail: [avpopov8@mail.ru](mailto:avpopov8@mail.ru).

**Ershova Anna Ilyinichna** – post-graduate of the department of hospital surgery, Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner, e-mail: [ershovaa@inbox.ru](mailto:ershovaa@inbox.ru).

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Perm State Academy of Medicine named after E.A. Vagner” of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Russia, Perm, 614990, Petropavlovskaya street, 26.