



Учредитель  
ФГБНУ «Якутский научный центр  
комплексных медицинских проблем»

Главный редактор  
Романова А.Н., д.м.н.

Редакционная коллегия:  
зам. гл. редактора и ответств. секретарь  
Попова Т.Е., д.м.н.,  
научный редактор  
Бурцева Т.Е., д.м.н.

Редакционный совет:  
Афтанас Л.И., д.м.н., профессор,  
акад. РАН (Новосибирск)  
Воевода М.И., д.м.н., профессор,  
акад. РАН (Новосибирск)  
Иванов П.М., д.м.н., профессор (Якутск)  
Крюбези Эрик, MD, профессор (Франция)  
Максимова Н.Р., д.м.н. (Якутск)  
Нельсон Дебора, MD, профессор (США)  
Одланд Джон, MD, профессор (Норвегия)  
Пузырев В.П., д.м.н., профессор,  
акад. РАН (Томск)  
Рёутио Арья, MD, PhD, профессор (Финляндия)  
Слепцова С.С., д.м.н., профессор (Якутск)  
Федорова С.А., д.б.н. (Якутск)  
Хусебек Анне, MD, профессор (Норвегия)  
Хуснутдинова Э.К., д.б.н., профессор (Уфа)  
Часник В.Г., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

Редакторы  
Чувашова И.И.,  
Кононова С.И.,  
(англ.яз.) Посельская Н.В.

Компьютерная верстка  
Санниковой М.И.

Адрес издательства, редакции:  
677000, г. Якутск, Ярославского, 6/3,  
тел./факс (4112) 31-9394,  
e-mail: [yscredactor@mail.ru](mailto:yscredactor@mail.ru)  
[ymj-red@mail.ru](mailto:ymj-red@mail.ru)  
<http://www.ymj.mednauka.com>

4(84) `2023

YAKUT MEDICAL JOURNAL



# ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ  
ЯКУТСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА  
КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ

Издаётся с 2003 г.  
Периодичность 4 раза в год

Зарегистрирован Управлением Федеральной службы  
по надзору в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций по Республике Саха (Якутия)  
от 13.12.2016 г.

Регистрационный номер ПИ №ТУ14-00579

Подписной индекс: 78781  
Цена свободная

Журнал включен:

в утвержденный ВАК РФ Перечень ведущих рецензируемых научных  
журналов и изданий, в которых рекомендована публикация основных  
научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней  
доктора и кандидата наук по биологическим наукам и медицине

в Российский индекс научного цитирования

в международную справочную систему «Ulrich's International Periodical  
Directory»

в международную базу цитирования «Web of Science»

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### Оригинальные исследования

- Борисова Т.В., Чердонова А.М., Романов Г.П., Соловьев А.В., Пшеникова В.Г., Терютин Ф.М., Барашков Н.А., Федорова С.А.  
Поиск патогенных вариантов гена *MT-TS1* мтДНК у пациентов с нарушениями слуха в Бурятии
- ОТОЗВАНА/RETRACTED** Кочетова О.В., Авзалетдинова Д.Ш., 15.01.2024 Корытина Г.Ф., Викторова Т.В.  
Анализ полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина и гамма-аминомасляной кислоты у больных сахарным диабетом 2 типа
- Шипулина С.А., Гончарова И.А., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н., Суходоло И.В., Назаренко М.С.  
Особенности кальцификации стенки аорты у пациентов с аневризмой восходящего отдела
- Константинова Л.И., Охлопкова Е.Д., Олесова Л.Д., Яковлева А.И., Миронова Л.В., Романова А.Н.  
Гематологические показатели крови у жителей г. Якутска, переболевших коронавирусной инфекцией COVID-19
- Софронова С.И., Кириллина М.П., Николаев В.М., Романова А.Н.  
Сравнительная характеристика кардиометаболических нарушений у работающего населения коренной и некоренной национальности в Якутии

### Методы диагностики и лечения

- Зулкарнеев Р.Х., Зулкарнеев Ш.Р., Корытина Г.Ф., Гибадуллин И.А., Авзалетдинов А.М., Козырева Л.С., Гимазова А.И., Загидуллин Н.Ш.  
Сывороточные биомаркеры при разных типах фиброза легких  
Шкарин В.В., Михальченко Д.В., Фомин И.В., Дмитриенко Д.С., Михальченко А.Д.  
Диагностическое значение вертикальных линий боковых телерентгенограмм головы  
Сенкевич О.А., Плотоненко З.А., Молочный В.П., Перцев М.Н.  
Некоторые критерии поражения сердечно-сосудистой системы новорождённых при внутриутробной гипоксии  
Аведова Д.Ю., Осипова Ю.Л., Зюлькина Л.А., Юркевич А.В., Ушницкий И.Д.  
Эффективность использования аутогенной кости в сочетании с ксеногенным костным материалом при направленной регенерации костной ткани в эксперименте  
Усманова И.Н., Лакман И.А., Лебедева А.И., Гурьевская О.А., Викторова Т.В., Ушницкий И.Д., Сенина В.О., Усманова Д.И., Сафина Г.И.  
Оценка влияния местного лечения на частоту выявления клеток с аномалиями ядра в цитограмме букального эпителия пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая сплизистой оболочки рта

### Здоровый образ жизни. Профилактика

- Баянова Т.А., Заикова З.А.  
Ветряная оспа и опоясывающий лишай: динамика инцидентности и подходы к профилактике  
Башкина О.А., Шаповалова М.А., Романкова Ю.Н., Бобыр Е.О.  
Роль профосмотров в ранней реабилитации детей и подростков с заболеваниями костно-мышечной системы

### Original research

- 5 Borisova T.V., Cherdonova A.M., Romanov G.P., Solovyov A.V., Pshehnikova V.G., Teryutin F.M., Barashkov N.A., Fedorova S.A.  
Analysis of pathogenic variants of the mtDNA *MT-TS1* gene in patients with hearing loss in Buryatia
- 9 Kochetova O.V., Avzaletdinova D.S., Korytina G.F., Viktorova T.V.  
Analysis of polymorphic variants of serotonin and gamma-aminobutyric acid receptor genes in patients with type 2 diabetes mellitus
- 13 Shipulina S.A., Goncharova I.A., Panfilov D.S., Kozlov B.N., Sukhodolo I.V., Nazarenko M.S.  
Specific features of aortic wall calcification in patients with thoracic aortic aneurysm
- 16 Konstantinova L.I., Okhlopkova E.D., Olesova L.D., Yakovleva A.I., Mironova L.V., Romanova A.N.  
Hematological blood parameters in residents of Yakutsk city recovered from coronavirus infection COVID-19
- 20 Sofronova S.I., Kirillina M.P., Nikolaev V.M., Romanova A.N.  
Comparative characteristics of cardiometabolic disorders in the working population of indigenous and non-indigenous nationalities in Yakutia
- Diagnostic and Treatment Methods**
- 24 Zulkarneev R.Kh., Zulkarneev Sh.R., Korytina G.F., Gibadullin I.A., Avzaletdinov A.M., Kozyreva L.S., Gimazova A.I., Zagidullin N.Sh.  
Serum biomarkers in different types of pulmonary fibrosis
- 28 Shkarin V.V., Mikhalkchenko D.V., Fomin I.V., Dmitrienko D.S., Mikhalkchenko A.D.  
Diagnostic value of vertical lines of lateral teleradiography of the head
- 32 Senkovich O.A., Plotonenko Z.A., Molochny V.P., Pertsev M.N.  
Some criteria for damage to the cardiovascular system of newborns due to intrauterine hypoxia
- 35 Avedova D.Yu., Osipova Yu.L., Zyulkina L.A., Yurkovich A.V., Ushnitsky I.D.  
Efficiency of using autogenic bone in combination with a xenogenic bone material for guided bone tissue regeneration in an experiment
- 38 Usmanova I.N., Lakman I.A., Lebedeva A.I., Guryevskaya O.A., Viktorova T.V., Ushnitsky I.D., Senina V.O., Usmanova D.I., Safina G.I.  
Assessment of the effect of local treatment on the frequency of cells with nuclear abnormalities in the cytogram of the buccal epithelium in patients with erosive and ulcerative form of lichen planus of the oral mucosa
- Healthy Lifestyle. Prevention**
- 45 Bayanova T.A., Zaikova Z.A.  
Chickenpox and herpes zoster: dynamics of incidence and approaches to prevention
- 49 Bashkina O.A., Shapovalova M.A., Romankova J.N., Bobyr E.O.  
The role of preventive examinations in the early rehabilitation of musculoskeletal diseases of children and adolescents



**Организация здравоохранения,  
медицинской науки и образования**

Слепцова С.С., Слепцов С.С., Данилова М.А., Бурцева Т.Е.  
Эпидемиологическая ситуация и организация специализированной медицинской помощи при инфекционных заболеваниях в Республике Саха (Якутия)

Оконешникова А.К., Николаева Т.И., Никифоров П.В.,  
Игнатьева Л.В., Мыреева С.А.

Организационный проект создания противоболевой помощи у онкологических пациентов в Республике Саха (Якутия)

Тимофеев Л.Ф., Тимофеев А.Л.

Первичная заболеваемость населения Республики Саха (Якутия) за период 2005-2021 гг.

**Гигиена, санитария, эпидемиология  
и медицинская экология**

Охлопкова Е.Д., Константинова Л.И., Григорьева А.А.,  
Ефремова С.Д., Олесова Л.Д., Яковлева А.И.,  
Софронова С.И., Попова Т.Е., Романова А.Н.

Содержание гормонов у населения Южной Якутии, работающего в зоне с естественным радиационным излучением

Афанасьева Л.Н., Филиппов Э.В., Филиппова Г.В.,  
Никифоров П.В., Николаева Т.И.,  
Ларionova N.A., Struchkova M.C.

Выявление вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска у женщин в рамках II этапа pilotного проекта «ОНКОПОИСКСАХА.РФ» в Якутии

**Актуальная тема**

Данилова Л.К., Евсюков А.А., Штариц С.Ю., Зорина Е.В.,  
Каскаева Д.С., Тутынина О.В., Барон И.И.,  
Шимохина Н.Ю., Петрова М.М.

Анализ результатов вакцинации против COVID-19 на примере жителей двух городов Восточной Сибири  
Кузнецова А.М., Слепцова С.С.

Клинический случай сочетанного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и острого инфаркта миокарда  
Лакман И.А., Тимирьянова В.М., Агапитов А.А., Садикова Л.Ф.,  
Идрисов Б.Т., Сладков Р.И., Загидуллин Н.Ш., Гареева Д.Ф.

Оценка качества здоровья госпитализированных больных с COVID-19 в постковидный период: двухлетний катамнез  
Таппахов А.А., Николаева Т.Я., Стручков А.М., Попова Т.Е.

Болезнь Альцгеймера в Республике Саха (Якутия): реалии и ожидания

Игнатьев В.Г., Кривошапкина Л.А., Дягилева Т.С.,  
Холтосунов И.А., Саввина И.Л.

Экстренная хирургическая помощь больным с колоректальным раком в Республике Саха (Якутия)

Аминодова И.П., Васильева Т.П., Русских С.В.,  
Афанасьева Л.Н., Васильев М.Д.

Распространенность социальных факторов риска и ее тенденции в популяции женщин репродуктивного возраста на территориальном уровне

Яковлева А.И., Олесова Л.Д., Охлопкова Е.Д.,  
Константинова Л.И., Миронова Г.Е.

Оценка углеводно-липидного равновесия у лиц, перенесших COVID-19 у жителей г. Якутска

**Organization of Healthcare,  
Medical Science and Education**

53 Sleptsova S.S., Sleptsov S.S., Danilova M.A., Burtseva T.E.  
Epidemiological situation and organization of specialized medical care for infectious diseases in the Republic of Sakha (Yakutia)

56 Okoneshnikova A.K., Nikolaeva T.I., Nikiforov P.V.,  
Ignatieva L.V., Myreeva S.A.  
Establishing pain therapy management for cancer patients in the Republic Sakha (Yakutia)

60 Timofeev L.F., Timofeev A.L.  
Primary morbidity in the population of the Republic Sakha (Yakutia) for the period 2005-2021

**Hygiene, Sanitation, Epidemiology  
and Medical Ecology**

63 Okhlopkova E.D., Konstantinova L.I., Grigorieva A.A.,  
Efremova S.D., Olesova L.D., Yakovleva A.I.,  
Sofronova S.I., Popova T.E., Romanova A.N.  
Content of hormones in the population of South Yakutia working in an area with natural radiation

68 Afanasieva L.N., Filippov E.V., Filippova G.V.,  
Nikiforov P.V., Nikolaev T.I.,  
Larionova N.A., Struchkova M.S.  
Detection of high-risk human papilloma virus in women within the framework of the second stage of the pilot project "ОНКОПОИСКСАХА.РФ" in Yakutia

**Topical Issue**

74 Danilova L.K., Evsyukov A.A., Shtarik S.Yu., Zorina E.V.,  
Kaskayeva D.S., Tutynina O.V., Baron I.I.,  
Shimokhina N.Y., Petrova M.M.  
Analysis of vaccination results against COVID-19 on the example of residents of two cities of Eastern Siberia

78 Kuznetsova A.M., Sleptsova S.S.  
A clinical case of concurrent course of the novel coronavirus infection COVID-19 and acute myocardial infarction

82 Lakman I.A., Timiryanova V.M., Agapitov A.A., Sadikova L.F.,  
Idrisov B.T., Sladkov R.I., Zagidullin N.S., Gareeva D.F.  
Quality of health of hospitalized COVID-19 patients in the post-COVID period: a two-year follow-up

88 Tappakhov A.A., Nikolaeva T.Ya., Struchkov A.M., Popova T.E.  
Alzheimer's disease in the Republic of Sakha (Yakutia): realities and expectations

92 Ignat'yev V.G., Krivoshapkina L.A., Dyagileva T.S.,  
Kholtosunov I.A., Savvina I.L.  
Emergency surgical aid to patients with colorectal cancer in the Republic of Sakha (Yakutia)

94 Aminodova I.P., Vasilieva T.P., Russkikh S.V.,  
Afanasyeva L.N., Vasiliev M.D.

Prevalence of social risk factors and its trends in the population of women of reproductive age at the territorial level

101 Yakovleva A.I., Olesova L.D., Okhlopkova E.D.,  
Konstantinova L.I., Mironova G.E.  
Assessment of carbohydrate-lipid balance in people undergone COVID-19 among the residents of Yakutsk city



## Арктическая медицина

## Arctic Medicine

Пашинская К.О., Самодова А.В., Добродеева Л.К.

Взаимосвязь содержания транспортных белков крови с состоянием иммунной системы у практически здоровых жителей архипелага Шпицберген в период полярного дня

Бурцева Т.Е., Слепцова С.С., Гоголев Н.М., Вихрева О.А., Афанасьева Л.Н., Никитина А.М.

Динамика основных медико-демографических показателей охраны здоровья матери и ребенка в арктических районах Республики Саха (Якутия)

Анисимова А.И., Крылова М.И., Емельянова Э.А., Аргунова А.Н., Пальшина А.М., Грязнухина Н.Н., Бережнев Я.Р., Есаян А.М.

Факторы риска хронической болезни почек в Арктической зоне Республики Саха (Якутия)

105

Pashinskaya K.O., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K.

The relationship of the content of blood transport proteins with the state of the immune system in practically healthy inhabitants of the Svalbard archipelago during the polar day

109

Burtseva T.E., Sleptsova S.S., Gogolev N.M., Vikhreva O.A., Afanasyeva L.N., Nikitina A.M.

Dynamics of the main medical and demographic indicators of maternal and child health care in the Arctic regions of the Republic of Sakha (Yakutia)

113

Anisimova A.I., Krylova M.I., Emelyanova E.A., Argunova A.N., Palshina A.M., Gryaznukhina N.N., Berezhnev Ya.R., Essaian A.M.

Risk factors for chronic kidney disease in the Arctic zone of the Republic of Sakha (Yakutia)

## Научные обзоры и лекции

## Scientific Reviews and Lectures

Гайдук А.Я., Сюняков Т.С., Гажева А.В., Маханова Е.Ф., Власов Я.В.

Биологические маркеры в прогнозировании течения спинальной мышечной атрофии и их значение в организации оказания медицинской помощи

Маркелов В.А., Данилко К.В., Биккузин Т.И., Рахимов А.А., Валиев А.А.

3D-модели для анализа инфильтрации опухоли моноцитами-макрофагами

Ашхотов А.В., Шнайдер Н.А., Трефилова В.В., Новицкий М.А., Петрова М.М., Насырова Р.Ф.

Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронического дискоидного болевого синдрома

117

Gaiduk A.Ya., Syunyakov T.S., Gazheva A.V., Makhanova E.F., Vlasov Ya.V.

Biological markers in predicting the course of spinal muscular atrophy and their importance in organizing medical care

122

Markelov V.A., Danilko K.V., Bikkuzin T.I., Rakhimov A.A., Valiev A.A.

3D models for the analysis of tumor infiltration by monocytes-macrophages

128

Ashkhотов А.В., Schnaider N.А., Trefilova V.В., Novitsky M.А., Petrova M.М., Nasryrova R.Ф.

The role of proinflammatory cytokines in the development of chronic discogenic pain syndrome

## Точка зрения

## Point of View

Кононова И.В., Мамаева С.Н.

Сравнение количества наноразмерных частиц в плазме крови и на поверхности эритроцитов с использованием сканирующей электронной микроскопии у пациентки с раком шейки матки

134

Kononova I.V., Mamaeva S.N.

Comparison of the number of nano-sized particles in blood plasma and on the erythrocytes surface using scanning electron microscopy in a cervical cancer patient

## Случай из практики

## Clinical Case

Егорова В.Б., Бурцева Т.Е., Мунхалова Я.А., Иннокентьевна Н.Н., Ханды М.В., Шарина М.А.

Клинический случай гликогеновой болезни III типа у ребенка Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Ерактин Е.Е., Народов А.А.

Возможности контроля билатеральных тонико-клонических приступов с использованием приложения EpiTapp® при резистентной эпилепсии на фоне артериовенозной мальформации

Саввина М.С., Иванова О.Н., Бурцева Т.Е., Иванова И.С.

Синдром Charge у детей

Цеймак А.Е., Куртуков В.А., Шойхет Я.Н.

Клинический случай ликвидации механической желтухи, вызванной *Ascaris lumbricoides*

Дмитриева Т.Г., Козлова И.Н., Москвитина Л.Н., Корякина Е.И.

Случай врожденной кори

137

Egorova V.B., Burtseva T.E., Munkhalova Ya.A., Innokentieva N.N., Khandy M.V., Sharina M.A.

A clinical case of glycogen disease type III in a child

139

Narodova E.A., Schnaider N.A., Erakhtin E.E., Narodov A.A.

Possibilities of controlling bilateral tonic-clonic seizures using the application EpiTapp®

for resistant epilepsy with the development of arteriovenous malformation

143

Savvina M.S., Ivanova O.N., Burtseva T.E., Ivanova I.S.

Charge syndrome in children

146

Tseimakh A.E., Kurtukov V.A., Shoikhet Ya.N.

A clinical case of elimination of obstructive jaundice caused by *Ascaris lumbricoides*

148

Dmitrieva T.G., Kozlova I.N., Moskvitina L.N., Koryakina E.I.

A case of congenital measles



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.В. Борисова, А.М. Черданова, Г.П. Романов,  
А.В. Соловьев, В.Г. Пшениникова, Ф.М. Терютин,  
Н.А. Барашков, С.А. Федорова

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.01

УДК 575.1

# ПОИСК ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *MT-TS1* мтДНК У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА В БУРЯТИИ

Проведен поиск патогенных вариантов гена *MT-TS1* мтДНК у пациентов с нарушениями слуха в Бурятии. В результате исследования в гене *MT-TS1* из пяти исследованных патогенных вариантов, обуславливающих нарушение слуха, был обнаружен вариант *m.7445A>C* у одной пациентки. Данный вариант локализован в кодирующей области двух генов *MT-CO1* (Н-цепь) и *MT-TS1* (Л-цепь), но на разных цепях мтДНК. Однако патогенетическая роль замены *m.7445A>C* показана только для гена *MT-TS1*. В базах данных замена *m.7445A>C* ассоциирована с несиндромальной тугоухостью, в том числе вызванной антибиотиками аминогликозидного ряда. Сравнительный генотип-фенотипический анализ нашего случая и описанных ранее в литературе четырех случаев с *m.7445A>C* гена *MT-TS1* показал, что потеря слуха во всех случаях не является врожденной, но при этом варьирует по степени тяжести с низкой пенетрантностью. Полученные результаты свидетельствуют о вероятном участии других модулирующих факторов в клиническом проявлении нарушений слуха, ассоциированных с данным вариантом. Таким образом, дальнейшее изучение редких вариантов гена *MT-TS1* будет способствовать пониманию патогенетических механизмов митохондриальных форм потери слуха.

**Ключевые слова:** несиндромальная тугоухость, мтДНК, *MT-TS1*, *m.7445A>C*, Бурятия.

In this work we searched for pathogenic variants of the mtDNA *MT-TS1* gene in patients with hearing impairments in Buryatia. One rare variant *m.7445A>C* was found in the *MT-TS1* gene out of five investigated variants in one patient (1/165; 0.6%). This variant is localized in the coding region of two genes the *MT-CO1* (H-chain) and *MT-TS1* (L-chain), but on different mtDNA chains. However, a pathogenetic role for the *m.7445A>C* substitution has been shown for the *MT-TS1* gene, but not for the *MT-CO1* gene. In databases, the *m.7445A>C* variant is associated with non-syndromic hearing loss, including those caused by aminoglycoside antibiotics. A comparative genotype-phenotypic analysis of our case and four cases with *m.7445A>C* of the *MT-TS1* gene described earlier in the literature showed that hearing loss in all cases is not congenital, but at the same time varies in severity with low penetrance. The results obtained indicate the involvement of other modulating factors in the clinical manifestation of hearing impairment associated with this variant. Thus, further study of rare variants of *MT-TS1* gene will contribute to our understanding of the pathogenetic mechanisms of mitochondrial forms of hearing loss.

**Keywords:** non-syndromic hearing loss, mtDNA, *MT-TS1*, *m.7445A>C*, Buryatia

**Введение.** Нарушения слуха являются одной из наиболее распространенных сенсорных патологий. Распространенность врожденной тугоухости и глухоты в мире оценивается как 1 на 1000 новорожденных [6]. Известно, что до 50% случаев врожденной глухоты имеет наследственную этиологию [4, 18]. В настоящее время известно более 120 генов, ассоциированных с нарушениями слуха [4, 7, 18]. Около 75% всех случаев несиндромальной

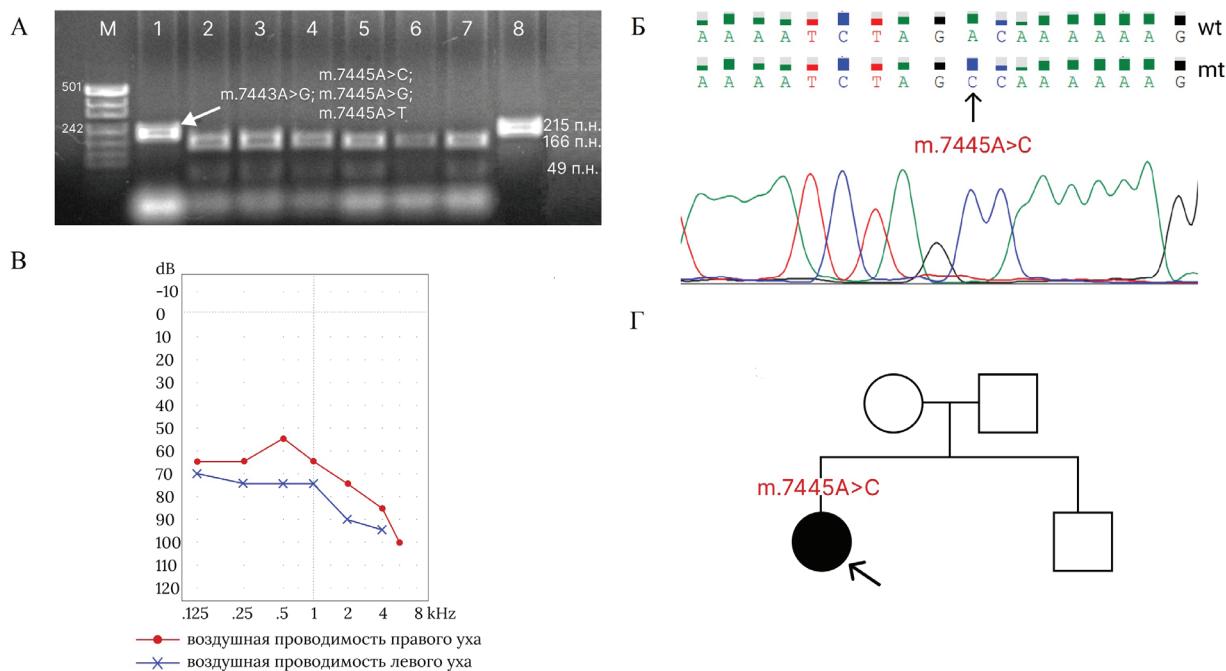
потери слуха приходятся на аутосомно-рецессивные формы, 10-15% – на аутосомно-доминантные и 1-2% – на Х-сцепленные рецессивные и митохондриальные формы [4, 15, 18]. Несмотря на низкий вклад патогенных вариантов митохондриального генома, они имеют широкую клиническую вариабельность и ассоциированы с различными формами потери слуха [2, 15], в том числе с тугоухостью, индуцированной антибиотиками аминогликозидного ряда [5, 14-16, 22].

Ген *MT-TS1* кодирует митохондриальную ТРНК серина (UCN), которая участвует в процессах биосинтеза белков митохондрий [11]. В настоящее время, по данным ClinVar, в гене *MT-TS1* описано 34 варианта нуклеотидной последовательности, из которых 12 аннотированы как патогенные и вероятно патогенные ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=MT-TS1\[gene\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=MT-TS1[gene])). Среди них четыре варианта ассоциированы с несиндромальной глухотой (OMIM:500008), синдромом MERRF (OMIM:545000) и MELAS (OMIM:540000), дефицитом митохондриальной цитохром-с-оксидазы с неврологическими проявлениями

(OMIM:590080.0003), пальмоплантарной кератодермии и глухотой (OMIM:590080.0002), а также непереносимостью физических нагрузок с мышечными болями и лактатацидозом (OMIM:590080.0008). Большая часть патогенных вариантов гена *MT-TS1* (7 из 12) ассоциирована с потерей слуха: *m.7443A>G* (rs397507452), *m.7445A>T* (rs199474818), *m.7445A>C* (rs199474818), *m.7445A>G* (rs199474818), *m.7471dup* (rs11033319), *m.7510T>C* (rs199474820) и *m.7512T>C* (rs199474817).

При ДНК-диагностике наследственных нарушений слуха патогенные варианты митохондриальной ДНК в протоколы исследований входят в ограниченном числе и в большинстве случаев лимитируются поиском только одного варианта – *m.1555A>G* гена *MT-RNR1*. В России для ДНК-диагностики наследственной тугоухости чаще всего проводят анализ клинически значимых ядерных генов (*GJB2*, *SLC26A4* и *STRC*) с последующим полноэкзонным исследованием [20]. Ранее в России варианты митохондриальных генов *MT-RNR1* и *MT-TS1* были изучены только в одной работе с мультиэтнической выборкой пациентов (n=410) с не-

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», г. Якутск: **БОРИСОВА Туяра Валерьевна** – аспирант, borisovat96@gmail.com, **ЧЕРДОНОВА Александра Матвеевна** – аспирант, cherdonovasasha96@gmail.com, **РОМАНОВ Георгий Прокопьевич** – н.с., gromanov@gmail.com, **СОЛОВЬЕВ Айсен Васильевич** – к.б.н., с.н.с., nelloann@mail.ru, **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., гл.н.с., sardaanafedorova@mail.ru ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **ПШЕНИКОВА Вера Геннадиевна** – к.б.н., в.н.с., psennikovavera@mail.ru, **ТЕРЮТИН Федор Михайлович** – к.м.н., с.н.с., rest26@mail.ru, **БАРАШКОВ Николай Алексеевич** – к.б.н., в.н.с., barashkov2004@mail.ru.



**Рис. 1.** Идентификация варианта m.7445A>C в гене MT-TS1 у пациентки с несиндромальной потерей слуха: А - электрофорограмма ПДРФ-анализа: М – маркер молекулярного веса, 1 - образец с заменой в позициях m.7443A и m.7445A, 2-7 – образцы без замены, 8 – контрольный образец, не обработанный ферментом XbaI; Б - участок хроматограммы последовательности гена MT-TS1 с вариантом m.7445A>C; В – аудиограмма probанда; Г – фрагмент родословной пациентки с m.7445A>C в гене MT-TS1, probанд обозначен стрелкой

синдромальной сенсоневральной тугоухостью (русские, татары, башкиры, якуты, алтайцы и казахи) [1]. Однако патогенетическая роль обнаруженных вариантов, кроме m.1555A>G гена MT-RNR1, осталась не определенной. В связи с этим **целью** данного исследования было изучение патогенных вариантов гена MT-TS1 у пациентов с нарушениями слуха в Республике Бурятия.

**Материалы и методы.** Было исследовано 165 чел. с нарушениями слуха в Республике Бурятия, средний возраст которых на момент исследования составил 48,73 года. По национальному составу выборку исследования составили: буряты - 47,9% (n=79), русские - 46% (n=76), представители других национальностей (монголы, нахайцы, эвенки, чуваши, узбеки и немцы) - 6,1% (n=10).

Исследование слуха проведено с помощью пороговой тональной аудиометрии с использованием аудиометра «AA222» («Interacoustics», Дания) по воздушному и костному проведению на частотах 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 кГц. Степень потери слуха оценивали по среднему порогу слышимости в РДЧ<sub>0,5;1;0,2;0,4,0</sub> кГц по классификации, принятой ВОЗ: I степень - 26-40 дБ, II степень - 41-55, III степень - 56-70, IV степень - 71-90, глухота - >90 дБ.

Образцы геномной ДНК были выделены из венозной крови фенол-хлороформным методом. Поиск MT-TS1-

вариантов m.7443A>G (rs397507452), m.7445A>G (rs199474818), m.7445A>C (rs199474818) и m.7445A>T (rs199474818) проводили методом ПЦР-ПДРФ с использованием эндонуклеазы рестрикции XbaI [10] (рис. 1, А). По результатам ПЦР-ПДРФ-анализа для образцов с отсутствием сайта рестрикции XbaI в позициях m.7443 и m.7445 было проведено секвенирование по методу Сэнгера (рис. 1, Б). Для идентификации варианта m.7510T>C (rs199474820) методом ПЦР-ПДРФ использовали эндонуклеазу рестрикции HinfI [19].

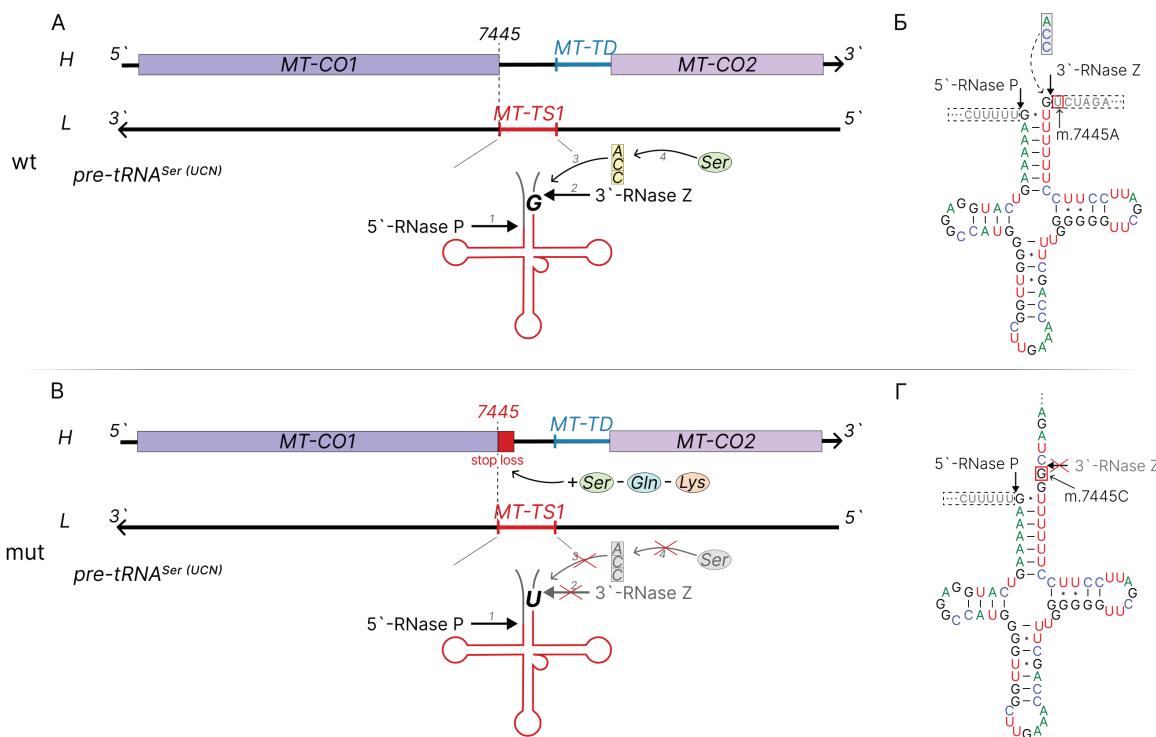
Обследования, предусмотренные рамками данной научно-исследовательской работы, проводились после информированного письменного согласия участников. Научно-исследовательская работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП в 2019 г. (г. Якутск, протокол №7 от 27 августа 2019 г.).

**Результаты и обсуждение.** В настоящей работе проведен поиск пяти из семи известных патогенных вариантов гена MT-TS1, ассоциированных преимущественно с несиндромальной потерей слуха, в том числе индуцированной антибиотиками аминогликозидного ряда: m.7443A>G, m.7445A>C, m.7445A>G, m.7445A>T и m.7510T>C среди 165 пациентов с нарушением слуха в Республике Бурятия. Другие два варианта гена MT-TS1 не включены в данное исследование, поскольку

вариант m.7512T>C ассоциирован с потерей слуха, сочетанной с синдромами MERF (OMIM:545000) и MELAS (OMIM:540000), а вариант m.7471dup связан с дефицитом цитохром-с-оксидазы и неврологическими проявлениями (OMIM:590080.0003). В результате поисков в исследованной выборке был обнаружен только вариант m.7445A>C у одной пациентки, частота которого составила 0,6% (1/165). В мире m.7445A>C встречается с достаточно низкой частотой: в Китае – от 0,04% (1/2651) [13] до 0,11% (1/887) [12], Монголии – 0,42% (2/480) [8], в России – 0,19% (1/520) [1].

У пациентки с идентифицированным вариантом m.7445A>C была диагностирована двусторонняя сенсоневральная тугоухость III степени справа и IV степени слева (рис. 1, В). На момент исследования пациентке был 51 год. Из анамнеза известно, что возраст дебюта нарушения слуха составил 3 года, после лечения антибиотиками proband обучалась в школе для глухих и слабослышащих (г. Улан-Удэ), в повседневной жизни слуховой аппарат не носит, в общении использует речь и язык жестов. Генеалогический анализ показал отсутствие других пораженных членов семьи, что можно интерпретировать как низкую пенетрантность данного варианта (рис. 1, Г).

Патогенный вариант m.7445A>C в гене MT-TS1 ассоциирован с несин-



**Рис. 2.** Эффекты замены аденина (А) на цитозин (С) в позиции m.7445 для гена *MT-TS1* (L-цепь) и гена *MT-CO1* (H-цепь): А - положение генов *MT-CO1* (H-цепь) и *MT-TS1* (L-цепь) в норме; Б - процессинг пре-тРНК серина (UCN) в норме (pre-tRNAs<sup>Ser</sup>(UCN)) и структура пре-тРНК серина в норме; В - потеря стоп-кодона в гене *MT-CO1*(H) при замене m.7445A>С и нарушение процессинга пре-тРНК серина; Г - структура пре-тРНК серина при замене m.7445A>С. Рисунок адаптирован из работ Guan et al., 1998 и Levinger et al., 2004 [11, 21]

#### Фенотипы пациентов с патогенным вариантом m.7445A>С в гене *MT-TS1*

Степень нарушения слуха	Характер аудиологической кривой	Возраст на момент исследования (в годах)	Возраст манифестиации (в годах)	Причина потери слуха	История применения аминогликозидов	Гетероплазмия/Гомоплазмия	Пенетрантность	Частота	Этническая принадлежность	Литература
Глубокая	Нет данных	Подростки	1-4	После болезни	Нет	Гомоплазмия	Нет данных	0,42% (2/480)	Монголы (Монголия)	[8]
Легкая	Плоская с пиками	17	10	Нет данных	Нет	Гомоплазмия	Низкая	0,04% (1/2651) - 0,11% (1/887)	Нет данных (Китай, провинция Чжэцзян)	[12-14]
Глубокая	Плоская	19	1	Нет данных	Нет	Гомоплазмия	Низкая	Нет данных	Нет данных (Китай, Синьцзян-Уйгурский автономный район)	[17]
Умеренная и тяжелая	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Высокая	0,19% (1/520)	Казах (Россия, Республика Алтай)	[1]
Тяжелая и глубокая	Нисходящая	51	3	После болезни	Да	Гомоплазмия	Низкая	0,6% (1/165)	Бурятка (Россия, Республика Бурятия)	Данная работа

дромальной легкой формой тугоухости (OMIM:500008), в том числе вызванной аминогликозидами (OMIM:580000) [8, 14, 17, 22]. Другие замены в позиции m.7445 – аденина (A) на гуанин (G) и тимин (T) – также описаны как патогенные варианты [3, 9, 14, 17, 21, 22]. Позиция m.7445A (рис. 2, А) локализована в кодирующей области двух генов: на 3'-конце гена *MT-TS1* (L-цепь mtДНК), кодирующего предшественник тРНК серина (UCN), и на 3'-конце гена *MT-CO1* (Н-цепь mtДНК), кодирующего субъединицу 1 цитохром-с-оксидазы [21]. На L-цепи позиция m.7445 является частью сайта процессинга 3'-эндонуклеазы (3'-RNase Z), поэтому замена аденина на цитозин (A>C) приводит к сбою в процессинге предшественника тРНК серина (UCN) (рис. 2, Б) [14, 17, 21]. Точный патогенетический механизм описан для варианта m.7445A>G [21 и 9]. Однако подобный сбой процессинга предшественника тРНК серина (UCN) может происходить и при других нуклеотидных заменах в позиции m.7445A [14]. На Н-цепи в гене *MT-CO1* замена аденина на цитозин (A>C) приводит к потере стоп-кодона с добавлением трех аминокислот к С-концу полипептида (рис.2, Б), которая, как считается, не приводит к функционально значимому изменению белка [14, 21, 22].

Фенотипическое проявление митохондриальных вариантов весьма гетерогенно и зависит от пропорции мутантных и нормальных копий mtДНК в определенных тканях, энергозависимости тканей, а также роли модуляторов, в частности аминогликозидов [16]. В связи с этим мы провели сравнительный анализ фенотипов нашего случая и четырех случаев с m.7445A>C, описанных ранее в литературе (таблица). Всего в анализ были включены клинические данные пяти пациентов [1, 8, 14, 17]. В большинстве исследований вариант m.7445A>C обнаружен в состоянии гомоплазии. Степень нарушения слуха пациентов варьировала от легкой до глубокой степени потери слуха с возрастом манифестации от 1 года до 10 лет. История применения антибиотиков была отмечена только у одной пациентки из настоящей работы. Однако нарушение слуха по причине болезни также отмечается у пациентов из Монголии, в то время как в других работах сведений о болезни и применении лекарственных препаратов не были описаны. В целом для большинства семей с m.7445A>C авторы отмечают низкую пенетрантность. По мнению

некоторых исследователей, биохимические дефекты, связанные с вариантом m.7445A>C, сами по себе, вероятно, не приводят к нарушению слуха, что может отражаться в низкой пенетрантности. В этом случае значимую роль могут играть модификаторы, в частности антибиотики, обладающие ототоксическим эффектом [14], связанным с повреждением волосковых клеток, а также несенсорных клеток, модулирующих их функцию, что приводит к повреждению нервных путей и сказывается на слуховом восприятии.

**Выводы.** Патогенный вариант m.7445A>C в гене *MT-TS1* обнаружен с частотой 0,6% в выборке глухих пациентов в Республике Бурятия, что в целом соответствует относительно низким частотам данного варианта в ранее изученных регионах мира (от 0,04% до 0,42%). Анализ фенотипов пациентов с данным вариантом показал, что потеря слуха во всех идентифицированных случаях не является врожденной, но при этом варьирует по степени тяжести. Для большинства случаев, связанных с m.7445A>C гена *MT-TS1*, показана низкая пенетрантность, что свидетельствует о вероятном участии других модулирующих факторов в клиническом проявлении нарушений слуха. Таким образом, дальнейшее изучение редких вариантов гена *MT-TS1* будет способствовать развитию нашего понимания патогенетических механизмов митохондриальных форм потери слуха.

**Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FSRG-2023-0003).**

## Литература

1. Анализ генов 12S rRNA и tRNASer(UCN) mtДНК у больных несиндромальной сенсенневральной тугоухостью/глухотой из различных регионов России / Л.У. Джемилева, О.Л. Посьух, А.М. Тазетдинов [и др.] // Генетика. 2009. Т.45, №7. С. 982-991.
2. Analysis of 12S rRNA and tRNASer(UCN) mtDNA genes in patients with nonsyndromic sensorineural hearing loss/deafness from various regions of Russia / L.U. Dzhemileva, O.L. Posukh, A.M. Tazetdinov [et al.] // Genetics. 2009. Vol. 45, No. 7. P. 982-991.
3. A novel mitochondrial point mutation in a maternal pedigree with sensorineural deafness / F.M. Reid, G.A. Vernham, H.T. Jacobs // Hum Mutat. – 1994. – 3(3). – P. 243-7. doi: 10.1002/humu.1380030311.
4. DFNB1 Non-Syndromic Hearing Impairment: Diversity of Mutations and Associated Phenotypes / F.J. Del Castillo, I. del Castillo // Front. Mol. Neurosci. – 2017. – 10. – P.428.
5. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides / X. Estivill, N. Govea, E. Barceló [et al.] // Am J Hum Genet. – 1998. – 62(1). – P.27-35. doi: 10.1086/301676.
6. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population / M. L. Marazita, L. M. Ploughman, B. Rawlings [et al.] // Am.J.Med.Genet. – 1993. – 46. – P. 486-491.
7. Genetic etiology of non-syndromic hearing loss in Europe / I. Del Castillo, M. Morán, M. Domínguez-Ruiz, M.A. Moreno-Pelayo // Hum Genet. – 2022. – 141(3-4). – P.683-696. doi: 10.1007/s00439-021-02425-6.
8. Heterogenous point mutations in the mitochondrial tRNA Ser(UCN) precursor coexisting with the A1555G mutation in deaf students from Mongolia / A. Pandya, X.J. Xia, R. Erdenetungalag [et al.] // Am J Hum Genet. – 1999. – 65(6). – P.1803-6. doi: 10.1086/302658.
9. In vitro 3'-end endonucleolytic processing defect in a human mitochondrial tRNA(Ser(UCN)) precursor with the U7445C substitution, which causes non-syndromic deafness / L. Levinger, O. Jacobs, M. James // Nucleic Acids Res. – 2001. – 1;29(21). – P.4334-40. doi: 10.1093/nar/29.21.4334.
10. Mitochondrial mutation associated with nonsyndromic deafness / N. Fischel-Ghodsi, T.R. Prezant, P. Fournier [et al.] // Am J Otolaryngol. – 1995. – 16(6). – P.403-8. doi: 10.1016/0196-0709(95)90078-0.
11. Mitochondrial tRNA 3' end metabolism and human disease / L. Levinger, M. Mörl, C. Florent // Nucleic Acids Res. – 2004. – 11;32(18). – P.5430-41. doi: 10.1093/nar/gkh884.
12. Mitochondrial tRNA mutations in 887 Chinese subjects with hearing loss / J. Zheng, X. Bai, Y. Xiao [et al.] // Mitochondrion. – 2020. – 52. – P.163-172. doi: 10.1016/j.mito.2020.03.005.
13. Mitochondrial tRNA(Ser(UCN)) variants in 2651 Han Chinese subjects with hearing loss / X. Tang, J. Zheng, Z. Ying [et al.] // Mitochondrion. – 2015. – 23. – P.17-24. doi: 10.1016/j.mito.2015.05.001.
14. Mitochondrial tRNASer(UCN) gene is the hot spot for mutations associated with aminoglycoside-induced and non-syndromic hearing loss / L. Jin, A. Yang, Y. Zhu [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2007. – 14;361(1). – P.133-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.06.171.
15. mtDNA variation and analysis using MITOMAP and MITOMASTER / M.T. Lott, J.N. Leipzig, O. Derbeneva [et al.] // Current Protocols in Bioinformatics. – 2013. – 44(123). – P.1.23.1-26. PMID: 25489354 URL: <http://www.mitomap.org>
16. Mutation in TRMU related to transfer RNA modification modulates the phenotypic expression of the deafness-associated mitochondrial 12S ribosomal RNA mutations / M.X. Guan, Q. Yan, X. Li [et al.] // Am J Hum Genet. – 2006. – 79(2). – P.291-302. doi: 10.1086/506389.
17. Mutations at position 7445 in the precursor of mitochondrial tRNASer(UCN) gene in three maternal Chinese pedigrees with sensorineural hearing loss / J. Chen, H. Yuan, J. Lu [et al.] // Mitochondrion. – 2008. – 8(4). – P.285-92. doi: 10.1016/j.mito.2008.05.002.
18. Newborn Hearing Screening - A Silent Revolution / P.C. Morton, W.E. Nance // New England Journal of Medicine. - 2006. – №20(354). – P. 2151–2164. doi: 10.1056/NEJMra050700.
19. Prevalence of mitochondrial DNA mutations in childhood/congenital onset non-syn-

dromal sensorineural hearing impairment / T.P. Hutchin, K.R. Thompson, M. Parker [et al.] // J Med Genet. – 2001. – 38(4). – P.229-31. doi: 10.1136/jmg.38.4.229.

20. Spectrum of Genes for Non-GJB2-Related Non-Syndromic Hearing Loss in the Russian Population Revealed by a Targeted Deafness Gene Panel / O. Shatokhina, N. Galeeva, A. Stepanova [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – 23. –

P.15748. <https://doi.org/10.3390/ijms232415748>.

21. The deafness-associated mitochondrial DNA mutation at position 7445, which affects tRNAser(UCN) precursor processing, has long-range effects on NADH dehydrogenase subunit ND6 gene expression / M.X. Guan, J.A. Enriquez, N. Fischel-Ghodsian [et al.] // Mol Cell Biol. – 1998. – 18(10). – P.5868-79. doi: 10.1128/MCB.18.10.5868.

22. Usami S.I., Nishio S.Y. Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, Mitochondrial. 2004 Oct 22 [updated 2018 Jun 14] / M.P. Adam, D.B. Everman, G.M. Mirzaa [et al.] editors // GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; – 1993–2023. PMID: 20301595. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1422/>

О.В. Кочетова, Д.Ш. Авзалетдинова, Г.Ф. Корытина,  
Т.В. Викторова

## АНАЛИЗ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ СЕРОТОНИНА И ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.02

УДК 612.6

Проведен анализ полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина *HTRD rs674386*, *HTR1F rs56398417*, *HTR2A rs6313*, *HTR3A rs1062613*, *HTR2C rs6318* и гена *GABRA2 rs279845* у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), проживающих в Республике Башкортостан. В результате изучения 6 локусов генов нейротрансмиттеров были выявлены протективные маркеры генотипы *CT* и *CC* локуса *rs1062613* гена *HTR3A* ( $OR= 0,73$ ,  $P_{cor\_FDR}=0,0007$ ) и генотипы риска *GC* и *CC* локуса *rs6318* гена *HTR2C* ( $OR=2,21$ ,  $P_{cor\_FDR}=0,0045$ ) среди женщин, генотип *CC* является рисковым и для мужчин ( $R=4,05$ ,  $P_{cor\_FDR}=0,0045$ ). Анализ сочетаний генотипов и аллелей выявил комбинации повышенного и пониженного риска СД2. Проведенный анализ ROC-кривых показал, что исследуемые локусы и такие переменные, как пол, возраст обследуемых и ИМТ, можно использовать для оценки прогностической значимости СД2 ( $AUC=83,4\%$  (95% CI 83,5-87,4)).

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, нейротрансмиттерная система, рецепторы серотонина, рецептор гамма-аминомасляной кислоты.

An analysis of polymorphic variants of the serotonin receptor genes *HTRD rs674386*, *HTR1F rs56398417*, *HTR2A rs6313*, *HTR3A rs1062613*, *HTR2C rs6318* and the *GABRA2 rs279845* gene in T2D patients living in the Republic of Belarus was carried out. As a result of the study of 6 loci of neurotransmitter genes, protective markers *CT* and *CC* genotypes of the *rs1062613* locus of the *HTR3A* gene ( $OR= 0.73$ ,  $P_{cor\_FDR}=0.0007$ ) and *GC* and *CC* risk genotypes of the *rs6318* locus of the *HTR2C* gene ( $OR=2.21$ ,  $P_{cor\_FDR}=0.0045$ ) among women, the *CC* genotype is also risky for men ( $R=4.05$ ,  $P_{cor\_FDR}=0.0045$ ). The analysis of combinations of genotypes and alleles revealed combinations of increased and decreased risk of T2D. The analysis of ROC curves showed that the studied loci and such variables as sex, age of the examined and BMI can be used to assess the prognostic significance of T2D  $AUC=83.4\%$  (95% CI 83.5-87.4).

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, neurotransmitter system, serotonin receptors, gamma-aminobutyric acid receptor.

**Введение.** Сахарный диабет 2 типа (СД2) является метаболическим заболеванием, характеризующимся повышенным содержанием глюкозы в крови, его развитие обусловлено

формированием резистентности к инсулину [2]. Распространенность СД2 увеличивается во всем мире, приводя к снижению качества жизни и преждевременной смерти [2]. Основываясь на концепции психобиосоциальной модели патогенеза СД2 и рассматривая образ жизни в качестве триггерного фактора формирования СД2 актуальным и целесообразным, представляется изучение нейротрансмиттеров при развитии СД2. Одним из нейромедиаторов центральной нервной системы является серотонин (5-HT), в основном участвующий в регуляции сложного поведения, такого как агрессия и контроль аппетита [17]. Серотонин встречается в организме в двух разных пулах: один - в центральной нервной системе и другой - в периферических тканях. Примерно 90% всего 5-HT, присутствующего в организме, вырабатывается клетками желудоч-

но-кишечного тракта, выделяемый нейромедиатор принимает участие в контроле секреции инсулина [11]. Установлено, что измененные функции серотонина обуславливают дисфункцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и в конечном итоге приводят к развитию СД2 [4]. Bennet H., 2015, установили, что экспрессия генов *HTR1D* и *HTR2A* в ткани  $\beta$ -клеток поджелудочной железы повышена среди больных СД2 по сравнению со здоровым контролем [4]. Исследования связи СД2 и серотонинергической системы выявили ассоциацию полиморфных вариантов генов рецепторов серотонина *HTR2A*, *HTR2C* с риском развития СД2 у европеоидов [15,19], полиморфные варианты гена *HTR3B* ассоциированы с СД2 у корейцев [18], полиморфизм гена *HTR2C* связан с метаболическим синдромом у греков [3]. Полиморфные варианты гена *GABRA2*, кодирующего

**КОЧЕТОВА Ольга Владимировна** – к.б.н., с.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, г. Уфа, <https://ORCID.org/0000-0003-2071-0969>, SPIN-код: 3461-3952, Web of Science ResearcherID A-2035-2014, [Olga\\_mk78@mail.ru](mailto:Olga_mk78@mail.ru); **АВЗАЛЕТДИНОВА Диана Шамилевна** – к.м.н. доцент Башкирского ГМУ, г. Уфа, ORCID: 0000-0002-1590-6433; eLibrary SPIN: 5540-6951, [ecolab\\_203@mail.ru](mailto:ecolab_203@mail.ru); **КОРЫТИНА Гульназ Фаритовна** – д.б.н., доцент, гл.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, SPIN-код: 1200-2906, Web of Science ResearcherID A-1688-2014, <https://ORCID.org/0000-0002-1695-5173>, [Ecolab\\_203@mail.ru](mailto:Ecolab_203@mail.ru); **ВИКТОРОВА Татьяна Викторовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Башкирского ГМУ, <https://ORCID.org/0000-0001-8900-2480>, SPIN-код: 2705-0468, AuthorID: 90113, [ecolab\\_203@mail.ru](mailto:ecolab_203@mail.ru).

Таблица 1

## Характеристика выборок, включенных в исследование

Параметры	Контроль n=1096	СД2 n=691	P value
Возраст, среднее±Std.Dv	51,82±9,70	58,08±12,28	0,05
Мужчины, n (%)	263 (23,9)	158 (22,2)	0,483
Женщины, n (%)	833 (76,1)	555 (77,8)	
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м <sup>2</sup> ), среднее±SD	26,72±2,78	31,12±5,82	<0,0001
Ожирение, n (%)	—	612 (85,8)	—
Длительность СД2, медиана [Q1;Q3]	—	7,23 [2; 15]	—
Артериальная гипертензия, n (%)	—	602 (84,5)	—
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	—	256 (36,0)	—
HbA <sub>1c</sub> (%), медиана [Q1;Q3]	4,9 [3,8; 5,90]	9,20 [7,10; 14,00]	<0,0001
Глюкоза натощак (ммоль/л), медиана [Q1;Q3]	4,80 [3,20; 5,90]	8,36 [8,31; 15,00]	<0,0001
Общий холестерин (ммоль/л), медиана [Q1;Q3]	4,50 [3,30; 6,12]	5,30 [3,20; 10,30]	0,0008
ЛПНП (ммоль/л), медиана [Q1;Q3]	2,70 [0,79; 3,99]	3,20 [1,60; 7,09]	<0,005
ЛПВП (ммоль/л), медиана [Q1;Q3]	1,10 [0,87; 1,40]	1,10 [0,85; 1,30]	0,08
Триглицериды (ммоль/л), медиана [Q1;Q3]	1,32 [1,10; 2,07]	1,67 [1,15; 2,17]	0,029

Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, Std. dv. – стандартное отклонение.

α2 субъединицу рецептора гамма-аминоаспартовой кислоты (ГАМК- α), были связаны с риском зависимости от алкоголя [16]. Также эти рецепторы играют важную роль в регуляции секреции инсулина и высвобождения глюкагона в островковых клетках поджелудочной железы как у здоровых, так и у пациентов с СД2 [5]. По результатам GWAS исследований среди жителей Арабских Эмиратов для генов ГАМК-α были определены маркеры риска развития СД2 [6]. Однако роль нейротрансмиттеров в патогенезе СД2 остается мало изученной. В этой связи анализ полиморфных вариантов генов нейротрансмиттерной системы представляет актуальную проблему.

Целью нашего исследования явился анализ полиморфных вариантов

генов рецепторов серотонина *HTRD rs674386*, *HTR1F rs56398417*, *HTR2A rs6313*, *HTR3A rs1062613*, *HTR2C rs6318*, гена рецептора гамма-аминоаспартовой кислоты *GABRA2 rs279845* среди больных СД2, проживающих в Республике Башкортостан (РБ).

**Материал и методы.** Диагноз СД2 ставился по совокупности кодов МКБ-10, на основе данных количественных параметров, определяющих уровень риска СД2, такие как возраст, ИМТ, окружность талии, бедер, липопротеины низкой плотности, уровни липопротеинов высокой плотности, триглицериды. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Оценку соответствия частоты генотипов и аллелей равновесию Харди-Вайнберга проводили с помощью

критерия χ<sup>2</sup>. Анализ ассоциаций с развитием СД2 проводили с использованием программы PLINK v.1.9 [14]. Правку на множественность сравнения Pcor<sub>FDR</sub> оценивали с помощью онлайн калькулятора <https://www.sdmrproject.com/utilities/?show=FDR>. Ассоциация считалась значимой при уровне Pcor<sub>FDR</sub> менее 0,05, а 95% доверительный интервал не пересекал единицу. Анализ ассоциаций, рассчитанных для основной группы, представлен в моделях: кодоминантной и аддитивной, а также в виде аллельного теста. Множественный логистический регрессионный анализ и ROQ-анализ проводились с использованием SPSS v.22. Анализ ген-геновых ассоциаций с СД2 между аллелем и или/генотипом был проведен с помощью програм-

Таблица 2

## Описание исследуемых генов и равновесие Харди-Вайнберга

Полиморфизм	Ген	Локализация	P <sub>x-B</sub> контроль	P <sub>x-B</sub> пациенты	MAF (European)	MAF
<i>rs279845</i>	<i>GABRA2</i>	chr 4:46327706	0,1	0,045	44,8	44,0
<i>rs1062613</i>	<i>HTR3A</i>	chr11:113975284	0,061	0,42	22,6	25,05
<i>rs6318</i>	<i>HTR2C</i>	chrX:114731326	0,52	0,26	16,2	8,0
<i>rs6313</i>	<i>HTR2A</i>	chr 13:46895805	0,11	0,39	42,0	48,0
<i>rs674386</i>	<i>HTRD</i>	chr1:23192984	0,28	0,79	22,1	27,0
<i>rs56398417</i>	<i>HTR1F</i>	chr3:87975836	0,42	0,014	28,8	17,0

Примечание. X-B уровень значимости при определении равновесия Харди-Вайнберга, MAF (European) частота минорного аллеля в популяции европеоидов (проект 1000 геномов), MAF – частота минорного аллеля в контрольной группе.

Таблица 3

Ассоциация исследованных полиморфных локусов генов рецепторов серотонина и *GABRA4*

Ген, ОНП	Модель	Аллель, генотип	СД2 n=691 Абс (%)	Контроль n=1096 Абс (%)	OR (95 CI)	P	P FDR
<i>HTR1D rs674386</i>	Кодоминантная	<i>GG/AG/AA</i>	330 (47,8)/ 296 (42,9)/ 63 (9,1)	591 (53,9)/ 418 (38,1)/ 87 (7,9)	00 1,27 (1,04-1,56) 1,30 (0,91-1,84)	0,045	0,062
<i>HTR1D rs674386</i>	Аллельный тест	<i>G/A</i>	957 (69,0)/ 423 (31,0)	1600 (73,0)/ 592 (27,0)	1,19 (1,02-1,39)	0,01965	0,046
<i>HTR1D rs674386</i>	Аддитивная	---	---	---	1,19 (1,03-1,38)	0,02067	0,046
<i>HTR1F rs56398417</i>	Кодоминантная	<i>CC/CT/TT</i>	499 (72,3)/ 165 (23,9)/ 26 (3,8)	780 (71,2)/ 294 (26,8)/ 22 (2)	1,00 0,88 (0,70-1,09)/ 1,85 (1,04-3,30)	0,041	0,062
<i>HTR1F rs56398417</i>	Аллельный тест	<i>C/T</i>	1163 (84,0)/ 217 (16,0)	1854 (85,0)/ 338 (17,0)	1,02 (0,85-1,23)	0,843	0,932
<i>HTR1F rs56398417</i>	Аддитивная	---	---	---	1,02 (0,85-1,23)	0,812	0,932
<i>GABRA2 rs279845</i>	Кодоминантная	<i>TT/AT/AA</i>	257 (37,2)/ 307 (44,4)/ 127 (18,4)	340 (31)/ 542 (49,5)/ 214 (19,5)	1,00/ 0,75 (0,60-0,93) /0,79 (0,60-1,03)	0,023	0,046
<i>GABRA2 rs279845</i>	Аллельный тест	<i>T/A</i>	821 (59,0)/ 561 (41,0)	1222 (56,0)/ 970 (44,0)	0,86 (0,75-0,98)	0,034	0,055
<i>GABRA2 rs279845</i>	Аддитивная	---	---	---	0,86 (0,76-0,99)	0,034	0,055
<i>HTR3A rs1062613</i>	Кодоминантная	<i>CC/CT/TT</i>	440 (63,7)/ 227 (32,9)/ 24 (3,5)	604 (55,1)/ 435 (39,7)/ 57 (5,2)	1,00 0,71 (0,58-0,87) 0,59 (0,36-0,96)	0,0012	<b>0,004</b>
<i>HTR3A rs1062613</i>	Аллельный тест	<i>C/T</i>	1107 (80,0)/ 275 (20,0)	1643 (74,95)/ 549 (25,05)	0,74 (0,63-0,88)	0,0001	<b>0,00045</b>
<i>HTR3A rs1062613</i>	Аддитивная	---	---	---	0,73 (0,64-0,88)	0,0002	<b>0,0007</b>
<i>HTR2A rs6313</i>	Кодоминантная	<i>CC/CA/AA</i>	177 (25,6)/ 356 (51,6)/ 157 (22,8)	290 (26,5)/ 559 (51)/ 247 (22,5)	1,00 / 1,04 (0,83-1,31)/ 1,04 (0,79-1,37)	0,931	0,931
<i>HTR2A rs6313</i>	Аллельный тест	<i>C/A</i>	710 (51,0)/ 670 (49,0)	1139 (52,0)/ 1053 (48,0)	1,02 (0,89-1,17)	0,931	0,931
<i>HTR2A rs6313</i>	Аддитивная	---	---	---	1,02 (0,89-1,17)	0,761	0,931
<i>HTR2C rs6318</i>	Кодоминантная женщины	<i>GG/GC/CC</i>	554 (68,7)/ 235 (29,1)/ 18 (2,2)	341 (84)/ 61 (15)/ 4 (1)	1,00 2,37 (1,74-3,24)/ 2,77 (0,93-8,25)	0,0001	<b>0,00045</b>
<i>HTR2C rs6318</i>	Аллельный тест женщины	<i>G/C</i>	1343 (83,0)/ 271 (17,0)	743 (92,0)/ 69 (8,0)	2,17 (1,64-2,87)	0,0001	<b>0,00045</b>
<i>HTR2C rs6318</i>	Аддитивная женщины	---	---	---	2,21 (1,66-2,94)	0,0001	<b>0,00045</b>
<i>HTR2C rs6318</i>	Мужчины гемизиготы	<i>G/C</i>	114 (75,5) / 37 (24,5)	237 (92,6) / 19 (7,4)	1,00/ 4,05 (2,23-7,35)	0,0001	<b>0,00045</b>

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия, ОНП – однонуклеотидный полиморфизм.

мы APSampler 3.6.0 (<http://apsampler.sourceforge.net>).

**Результаты и обсуждение.** Для проведения анализа ассоциаций первоначально был произведен расчет на соответствие распределения частот генотипов исследованных полиморфных локусов равновесию Харди–Вайнберга, с учетом частоты редкого аллеля (MAF) среди больных и здоровых испытуемых (табл. 2). Локус гена *HTR2C*, расположенного в X-хромосоме, анализировали отдельно у женщин и мужчин. Анализ проводился в кодоминантной и аддитивной моделях, а также оценивался аллель-

ный тест, данные представлены в табл. 3. Статистически значимые различия были получены для локуса *rs1062613* гена *HTR3A* в кодоминантной модели для генотипов *CT* и *CC* ( $OR=0,71$  и  $OR=0,59$ ,  $P_{cor\_FDR}=0,004$ ). В аддитивной модели показатель OR составил 0,73,  $P_{cor\_FDR}=0,0007$ . Для полиморфного локуса *rs6318* гена *HTR2C* получены статистически значимые различия в группе женщин. В кодоминантной модели ассоциация с риском развития СД2 определена для генотипов *GC* и *CC* ( $OR=2,37$  (95% CI 1,74-3,24),  $P_{cor\_FDR}=0,0045$ ,  $OR=2,77$  (95% CI 0,93-8,25),  $P_{cor\_FDR}=0,0045$ ). Учитывая, что

доверительный интервал во втором случае пересек 1, наиболее статистически значимой моделью является аддитивная  $OR=2,21$  (95% CI 1,66-2,94),  $P_{cor\_FDR}=0,0045$ . Среди мужчин генотип *CC* также ассоциировал с риском развития СД2 ( $OR=4,05$ ,  $P_{cor\_FDR}=0,0045$ ). Анализ локуса *rs279845* гена *GABRA4* выявил тенденцию к увеличению частоты генотипа *TT* среди пациентов до 37,2% по сравнению с 31,0% в контроле ( $OR=0,75$  и  $OR=0,79$ ,  $P_{cor\_FDR}=0,046$ ) соответственно для проективных генотипов *CT* и *CC*.

В результате проведения мультилокусного анализа ассоциаций опре-

делено пять сочетаний генотипов и аллелей, показавших статистическую значимость с СД2. Аллель *C* локуса *rs1062613* гена *HTR3A* входил в состав двух моделей повышенного риска СД2 и аллель *T* входит в состав трех моделей пониженного риска. В трех моделях встречался локус *rs674386* гена *HTRD*, в этом случае аллель *A* представлен в модели повышенного риска заболевания, аллель *G* определялся в составе моделей пониженного риска ( $P_{\text{cor\_FDR}}=0,007$  и  $(P_{\text{cor\_FDR}}=0,001)$ ). При индивидуальном анализе ассоциации аллель *G* также чаще встречался среди здоровых. Наиболее значимая ассоциация была выявлена для сочетания *HTR3A rs1062613 аллель C +HTR2A rs6313 аллель A+ HTRD rs674386 аллель A + HTR1F rs55639841 генотип СС (OR=1,74,  $P_{\text{cor\_FDR}}=0,0004$ ).*

При анализе ROC-кривых для оценки прогностической значимости выявленных рисковых значений в развитии СД2 были построены две модели: для первой модели были учтены только полиморфные локусы: *HTRD rs674386, HTR1F rs55639841, HTR3A rs1062613, GABRA2 rs279845*, во вторую модель были включены эти же локусы, а также такие переменные, как пол, возраст обследуемых и ИМТ. Эффективность прогноза измеряли с использованием площади под кривой (AUC). ROC-анализ показал AUC, равную 56,7% (95% CI 53,9-59,4) для модели, включающей только исследуемые полиморфные варианты. Для второй модели AUC составила 83,4% (95% CI 83,5-87,4), что указывает на высокую способность показателей, включенных в анализ, правильно классифицировать индивидов с СД2 и здоровых.

Наибольшее количество ассоциаций продемонстрировал полиморфный вариант *rs10623613* гена *HTR3A*. Данный полиморфизм расположен в 5'UTR области гена, установлено, что аллель *C* данного полиморфного локуса влияет на аффинность связывания фактора транскрипции CTCF с промоторной областью гена *HTR3A* [12]. По данным ряда авторов, аллель *C* ассоциирован с низкой экспрессией гена *HTR3A* [7] и высоким уровнем метилирования [13]. Низкая экспрессия, в свою очередь, обуславливает снижение уровня серотонина в центральной нервной системе, приводит к изменению пищевого поведения и развитию гиперфагии, а впоследствии и ожирения, провоцирующего развитие СД2 [2]. Ассоциация с развитием СД2 была показана для локуса *rs6318*

гена *HTR2C*. Данный полиморфизм обусловлен заменой аминокислоты *Cys* на *Ser* в 23-м положении. Показано, что белок, кодируемый аллелем *Ser23* или *C*, имеет пониженную аффинность к серотонину [20]. Рядом авторов установлена ассоциация данного локуса с риском развития депрессии [8], а также ожирения и СД2, что подтверждают наши данные [9, 10, 15, 19]. Локус *rs279845* гена *GABRA2* ассоциирован с алкоголизмом, носители аллеля *T* в меньшей степени страдают алкоголизмом [16]. Вместе с тем для локуса *rs279845* гена *GABRA2* при изучении количественных признаков личности, темперамента и характера не было выявлено взаимосвязи [1].

**Заключение.** В данном исследовании мы провели оценку влияния полиморфных вариантов генов нейротрансмиттеров на риск развития СД2 с помощью анализа комбинаций генотипов и аллелей. Показано, что подобранный набор генетических вариантов и таких показателей, как пол, возраст и ИМТ, можно использовать для прогнозирования СД2 среди жителей РБ.

*Исследование частично поддержано Российским научным фондом (№22-25-00010).*

## Литература

- Ассоциация генов подверженности к алкоголизму, шизофрении и болезни Альцгеймера с психодиагностическими признаками в популяции русских /А.В. Марусин [и др.] //Бюл. Сиб. мед. 2016. Т. 15, №5. С. 83-96.
- Association of susceptibility genes to alcoholism, schizophrenia and Alzheimer's disease with psychodiagnostic features in the Russian population / A.V. Marusin, [et al.]/// Bull. Siberian Medicine. 2016. T.15. N.5. P. 83-96. DOI 10.20538/1682-0363-2016-5-83-96
- Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении / И.И. Дедов [и др.]//Ожирение и метаболизм. 2016. Т.13, №1. С. 9-15.
- The role of neurotransmitters in the regulation of energy homeostasis and the possibility of drug correction of its disorders in obesity/ I.I. Dedov, [et al.] // Obesity and metabolism. - T. 13. - N.1. - P. 9-15 doi.org/10.14341/omet201619-15
3. Acute necrotizing pancreatitis following olanzapine treatment and 759C/T polymorphism of *HTR2C* gene: a case report / Rizos E, [et al.] // *in vivo*. - 2015. - Vol. 29. - No. 5. - P. 529-531.
4. Altered serotonin (5-HT) 1D and 2A receptor expression may contribute to defective insulin and glucagon secretion in human type 2 diabetes / H. Bennet [ et al.] // Peptides. - 2015. - Vol.71. - P. 113-120 doi.org/10.1016/j.peptides.2015.07.008
5.  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA) signalling in human pancreatic islets is altered in type 2 diabetes/ Taneera J, [et al.]//Diabet. - 2012. - Vol. 55. - No.7. - P.1985-1994. doi.org/10.1007/s00125-012-2548-7
6. A genome-wide search for type 2 diabetes susceptibility genes in an extended Arab family/ Al Safar H.S. [et al.] // An. of human genetics. – 2013. – Vol. 77. – No.6. – P. 488-503. doi.org/10.1111/ahg.12036
7. Association between the 5' UTR variant C178T of the serotonin receptor gene *HTR3A* and bipolar affective disorder/ Niesler B. [et al.]// Pharm. and Genomics. – 2001. – Vol. 11. – No. 6. – P. 471-475.
8. A putatively functional polymorphism in the *HTR2C* gene is associated with depressive symptoms in white females reporting significant life stress/ Brummett B.H. [et al.]//PloS one. – 2014. – Vol. 9. – No. 12. – P. e114451. doi.org/10.1371/journal.pone.0114451
9. Drago A., Serretti A. Focus on *HTR2C*: A possible suggestion for genetic studies of complex disorders //Am.J.Med.Gen. Neurop. Gen. – 2009. – Vol.150. – No.5. – P.601-637. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30864
10. Further exploration of the possible influence of polymorphisms in *HTR2C* and 5HTT on body weight/Bahj.[et al.] // Metabol. –2010. – Vol.59. –No.8. –P.1156-1163. Doi.org/10.1016/j.metabol.2009.11.07
11. Gershon M.D., Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders // Gastro. – 2007. – V. 132. – No. 1. – P. 397-414. DOI:10.1053/j.gastro.2006.11.002
12. Methylation of a *HTR3A* promoter variant alters the binding of transcription factor CTCF/ Jajodia A. [et al.]//RSC Advances. – 2015. – Vol. 5. – No. 57. – P. 45710-45717. DOI:10.1039/C5RA04455C
13. Methylation of serotonin receptor 3A in ADHD, borderline personality, and bipolar disorders: link with severity of the disorders and childhood maltreatment/ Perroud N. [et al.]//Depression and anxiety. – 2016. – Vol. 33. – No. 1. – P. 45-55.
14. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses / Purcell S. [et al.] // The Amer. J. hum. genetics. – 2007. – Vol. 81. –No. 3. – P. 559-575. doi.org/10.1086/519795
15. Polymorphisms of serotonin receptor 2A and 2C genes and COMT in relation to obesity and type 2 diabetes/Kring S.[et al.]//PLoS One. – 2009. – Vol. 4. –No. 8. – P.e6696. doi:10.1371/journal.pone.0006696.
16. PROSPER intervention effects on adolescents' alcohol misuse vary by *GABRA2* genotype and age /Russell M.A. [et al.]//Preven. sci. – 2018. – Vol. 19. –No.1. – P. 27-37. doi: 10.1007/s11121-017-0751-y
17. Serotonergic regulation of insulin secretion/ Cataldo Bascuñan L.R. [et al.] // Acta Physiologica. – 2019. – Vol. 225. –No. 1. – P. e13101. doi.org/10.1111/apha.13101
18. Serotonin receptor 3B polymorphisms are associated with type 2 diabetes: The Korean Genome and Epidemiology Study/Kwon Y.J. [et al.] // Diab. Res.clin. prac. – 2019. – Vol. 153. – P.76-85. doi.org/10.1016/j.diabres.2019.05.032
19. The-759C/T polymorphism of the 5-HT2C receptor is associated with type 2 diabetes in male and female Caucasians/ Iordanidou M. [et al.] // Pharm. and gen. – 2008. – Vol.18. P.153-159. doi:10.1097/FPC.0b013e3282f4ae93
20. Yildirim B. O., Derkzen J.J. Systematic review, structural analysis, and new theoretical perspectives on the role of serotonin and associated genes in the etiology of psychopathy and sociopathy //Neur. Biobeh. Reviews. – 2013. – Vol.37. – No.7. – P. 1254-1296. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.009

С.А. Шипулина, И.А. Гончарова, Д.С. Панфилов, Б.Н. Козлов,  
И.В. Суходоло, М.С. Назаренко

## ОСОБЕННОСТИ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СТЕНКИ АОРТЫ У ПАЦИЕНТОВ С АНЕВРИЗМОЙ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.03

УДК 575:599.9

Проведена оценка паттерна и интенсивности кальцификации различных зон восходящей аорты у пациентов с ее аневризмой гистологически с помощью окрашивания ализариновым красным. Биоптаты, соответствующие трем зонам восходящей аорты, были получены от пациентов интраоперационно. В восходящей аорте соли кальция распределялись диффузно и обнаруживались в медиа сосуда. Средний процент кальцификации для синотубулярного соединения (зона 1) 7,85%, на уровне бифуркации легочного ствола (зона 2) 10,45%, в проксимальной части дуги аорты (зона 3) 10,95 % ( $p=0,216$ ). Пациенты, у которых максимальная кальцификация обнаруживалась в зоне 3, были моложе пациентов с максимальной кальцификацией в зоне 2 или зоне 1.

**Ключевые слова:** аневризма восходящей аорты, сосудистая кальцификация, ализариновый красный S.

Histological assessment of calcification patterns in different sites of the ascending aorta in patients with thoracic aortic aneurysm has been performed using alizarin red S staining. Biopsy specimens from 67 patients (47 males, 20 females, mean age 56,9±11,1 years) with thoracic aortic aneurysm from three different sites of ascending aorta were taken intraoperatively. Calcific precipitates were diffusely distributed mainly in the tunica media of the vessel. The mean calcium percentage was: for the sinotubular junction (zone 1) - 7.85 [2.2; 15.4]%, mid-ascending aorta (zone 2) - 10.45 [3.83; 22.35]%, proximal aortic arch (zone 3) - 10.95 [4.65; 18.63]% ( $p=0.216$ ). Patients with maximum calcification level in zone 3 were younger (53 [41; 62] years) than patients in whom the maximum calcification was detected in zone 2 and zone 1.

**Keywords:** thoracic aortic aneurysm, vascular calcification, alizarin red S.

**Введение.** Сосудистая кальцификация (кальциноз) – процесс, характеризующийся накоплением солей кальция в стенке сосуда. Хотя кальциноз считается частью старения организма, он сопряжен с высоким риском инвалидизации и смертности населения [9].

Сосудистая стенка состоит из трех слоев - tunica intima, tunica media, tunica adventitia, при этом явление кальцификации описано для первых двух (как изолированно, так и сочетан-

но). Кальцификацию интимы связывают с атеросклеротическим поражением, а кальцификация медиа часто, но не всегда ассоциируется с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью и старением [16].

Атеросклеротическая кальцификация является наиболее распространенной формой васкулопатии. Она возникает в молодом возрасте (уже на втором десятилетии жизни) сразу после стадии липидных пятен и липидных полос. Кальцификация медиа встречается реже и развивается вдоль эластических волокон. Отложения кальция наблюдаются на всей толщине медиа, а на более поздних стадиях приобретают циркулярный характер, охватывая всю окружность сосуда. В некоторых случаях наблюдается созревание остеоцитов и костных трабекул [1].

Аневризма восходящей аорты (АВА) – прогрессирующее заболевание, которое в основном распространено среди лиц пожилого возраста (60 лет и старше) [2]. Есть основания полагать, что центральную роль в развитии аневризм аорты играют именно гладкомышечные клетки (ГМК). В норме они имеют сократительный фенотип, однако сохраняют способность изменять его на синтетический. В ответ на различные сигналы стресса ГМК могут вызывать и усиливать кальцификацию с помощью нескольких механизмов:

усиление апоптоза, высвобождение внеклеточных везикул, потери естественных ингибиторов кальцификации, таких как матриксный белок Gla и др. [23].

Данные о кальцификации основных сосудистых бассейнов (коронарные/сонные артерии) и аорты используются в клинической практике для предикции неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [22]. Накопление кальция в коронарных артериях коррелирует с таковым в восходящей аорте [19], что говорит о системности патологического процесса. Кальцификация АВА также является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, поэтому предоперационная оценка интенсивности и площади отложений кальция в стенке аорты может играть роль в выявлении групп риска среди пациентов [13].

Большинство исследований описывают прямую взаимосвязь между индексом кальцификации коронарных артерий и диаметром брюшной аорты [3], однако для восходящей аорты данные об ассоциации ее диаметра с кальцием в коронарных сосудах противоречивы и требуют дальнейшего изучения [4, 8, 12]. Результаты данных исследований были получены с помощью неинвазивных методов диагностики, имеющих невысокую разрешающую способность, и ни в одном из них не была проведена оценка кальци-

**ШИПУЛИНА Софья Александровна** – аспирант НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН, ассистент СибГМУ, sofia.beliaeva@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-0037-2205; **ГОНЧАРОВА Ирина Александровна** – к.б.н., н.с. НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН, irina.goncharova@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-9527-7015; **ПАНФИЛОВ Дмитрий Сергеевич** – д.м.н., с.н.с. НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, ассистент кафедры СибГМУ, pand2006@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2201-350X; **КОЗЛОВ Борис Николаевич** – д.м.н., зав. отделением НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, проф. СибГМУ, bkozlov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0217-7737; **СУХОДОЛО Ирина Владимировна** – д.м.н., проф. СибГМУ, suhodolo.iv@ssmu.ru, ORCID: 0000-0001-9848-2068; **НАЗАРЕНКО Мария Сергеевна** – д.м.н., руковод. лаб. НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН, maria.nazarenko@medgenetics.ru, ORCID: 0000-0002-0673-4094.

фикации в аорте человека непосредственно гистологически, к тому же не было учета места взятия биоптата, что делает актуальным гистологический анализ паттерна кальцификации различных участков восходящей аорты у пациентов с АВА.

**Цель исследования:** оценить особенности кальцификации различных зон восходящей аорты (синотубулярное соединение (СТС), часть восходящей аорты на уровне бифуркации легочного ствола, проксимальная часть дуги) у пациентов с ее аневризмой с помощью окрашивания ализариновым красным.

**Материал и методы исследования.** В исследование было включено 67 пациентов (47 мужчин, 20 женщин) с диагнозом аневризма восходящей аорты, проходивших лечение в отделении сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период 2013-2023 гг. Критериями включения пациентов были: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, возраст старше 18 лет. Средний возраст пациентов составил  $56,9 \pm 11,1$  года (минимальный и максимальный возраст составил 23 и 76 лет соответственно). Средний диаметр восходящей аорты составил 51,5 мм (минимальный и максимальный диаметры – 42 мм и 65 мм соответственно).

Взятие биоптатов, соответствующих трем зонам восходящей аорты (рис.1), проводилось интраоперационно. Гистологические препараты изготавливали по стандартной методике. Гистологические срезы толщиной 4-5 мкм были получены при помощи автоматического ротационного микротома HM 355 S (Thermo Scientific, США).

Срезы окрашивались ализариновым красным (Даль, 1952) и заключались в специализирующую монтиру-

ющую среду Витрогель (БиоВитрум, Санкт-Петербург). Гистологические препараты изучали в проходящем свете на микроскопе Axioskop 40 фирмы Carl Zeiss (Германия). Микрофотографии гистологических препаратов получали с помощью фотокамеры Canon G 10 (Япония).

Для количественной оценки солей кальция в аорте пациентов измеряли процент площади положительного окрашивания при помощи программы Fiji [15]. Для этого с каждого среза было получено 5-7 изображений (400x) с последующим подсчетом среднего значения площади положительного окрашивания (среднего процента кальцификации). Статистическую обработку данных производили при помощи пакета программ JASP 0.17.2.1. Для проверки нормальности распределений был проведен анализ с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для поиска межгрупповых различий использовали непараметрические критерии. Результаты представлены в виде медианы, 1 и 3 квартилей (Me [Q1; Q3]). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В восходящей аорте соли кальция распределены диффузно и обнаруживаются преимущественно в медиа сосуда (рис. 2). Такая локализация может говорить об изолированном процессе отложения солей кальция, не связанном с атеросклерозом, при котором соли находятся преимущественно в подэндотелиальном слое tunica intima сосуда [16]. Ранее было показано, что плотность отложений кальция в восходящей аорте имеет обратную корреляционную связь с риском возникновения сердечно-сосудистых событий, что подтверждается несколькими независимыми исследованиями [5, 18].

Медиальная кальцификация при АВА может быть обусловлена повышенной деградацией эластина, явля-

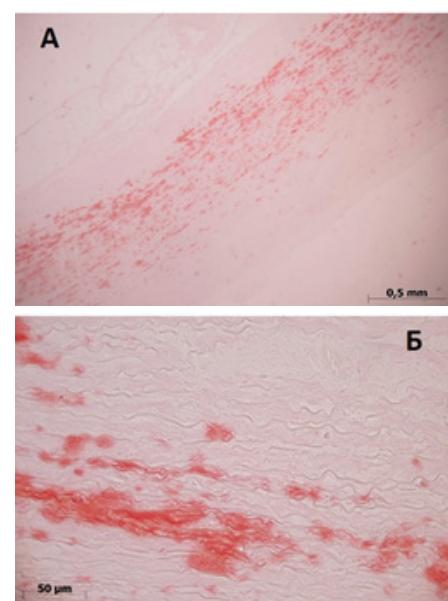


Рис. 2. Отложение солей кальция в tunica media аорты: А – 50х, Б – 400х

ющейся одной из основных причин патологического расширения сосуда [20]. Возможный механизм заключается в том, что трансформирующий фактор роста-*b* (TGFb) в комплексе с продуктами деградации эластина стимулирует остеогенную трансформацию фибробластов и накопление ионов кальция в культуре ГМК сосудов [21]. Помимо этого, известно, что TGFb – один из ключевых факторов ремоделирования сосудистой стенки при АВА, ингибирует пролиферацию ГМК стенки сосуда и стимулирует образование внеклеточного матрикса, что впоследствии приводит к дилатации аорты [7].

В настоящем исследовании было проведено сравнение процента кальцификации в разных участках аорты с целью оценки связи их эмбрионального происхождения со степенью кальцификации сосуда. Известно, что самая



Рис. 1. Зоны аорты, из которых взят материал для гистологического исследования. На рис. 1, 3, 4: 1 - синотубулярное соединение; 2 - часть восходящей аорты на уровне бифуркации легочного ствола; 3 - проксимальная часть дуги аорты

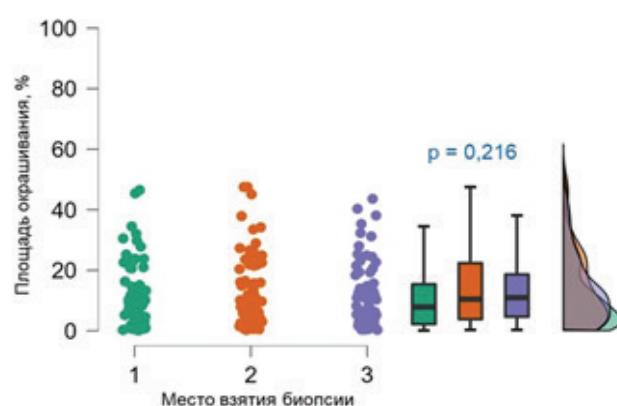
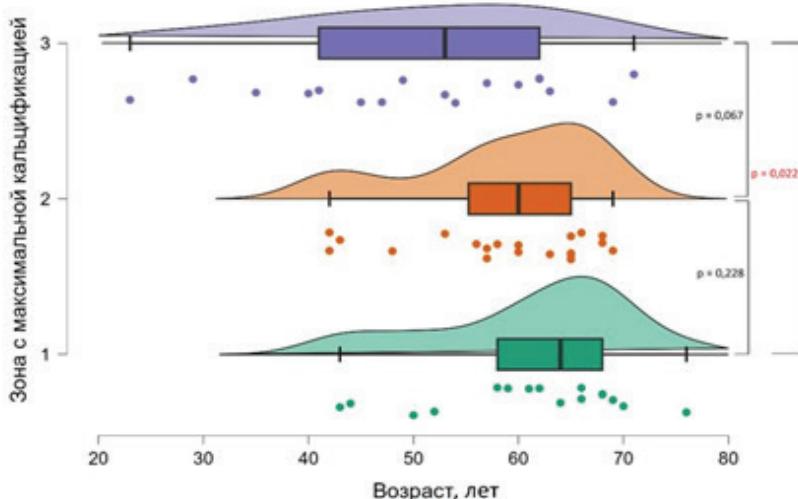


Рис. 3. Сравнение процента кальцификации в разных зонах аорты



**Рис. 4.** Различия в возрасте пациентов с максимальной кальцификацией в различных зонах восходящей аорты

проксимальная область аорты – корень – состоит из клеток фарингеальной мезодермы [11], дуга аорты происходит из клеток нервного гребня [14], а вся нисходящая часть (включая как грудной, так и брюшной отделы) происходит из мезодермы сомитов [10].

Средний процент кальцификации составил: для СТС – 7,85 [2,2; 15,4]%, на уровне бифуркации легочного ствола – 10,45 [3,83; 22,35]%, в проксимальной части дуги аорты – 10,95 [4,65; 18,63]% (р=0,216; рис. 3).

В нашей работе все пациенты с АВА были разделены на две группы: с высоким (17,20 [13,78; 25,28]%) или низким (2,2 [4,9; 6,3]%) содержанием солей кальция в медиа аорты, усредненным по всем трем зонам. В качестве пограничного значения (threshold) было выбрано медианное значение кальцификации (10,3%) в ряду всех наблюдений. Пациенты с высоким процентом кальцификации характеризовались более старшим возрастом (63 [56; 66] года vs 57 [43;22] лет, р=0,010) по сравнению с пациентами с низким процентом отложения солей кальция в аорте. Как было показано ранее, к факторам риска кальцификации восходящей аорты, помимо прочих, относят пожилой возраст и мужской пол [6]. Наши результаты подтверждают факт влияния возраста, однако не подтверждают влияние пола на кальцификацию при АВА.

Пациенты, у которых максимальный процент кальцификации обнаруживался в зоне 3, характеризовались меньшим возрастом (53 [41; 62] года) по сравнению с пациентами, у которых максимальная кальцификация регистрировалась в зоне 2 (60 [55,25;

65] лет) или зоне 1 (64 [58; 68] лет; р=0,035; рис.4).

Тот факт, что у самых молодых пациентов больший процент кальцификации обнаруживается в самом дистальном участке восходящей аорты, позволяет сделать предположение о том, что первый очаг кальцификации восходящей аорты возникает дистально в зоне, прилежащей к брахиоцефальному стволу, и с возрастом «спускается» ближе к корню аорты. Это подтверждается экспериментальными данными, проведенными в областях дуги аорты и ее нисходящей части. Leroux-Berger и соавт. в эксперименте *ex vivo* и *in vitro* было показано, что эмбриональное происхождение ГМК влияет на их способность к минерализации. Так, *tunica media* дуги аорты, состоящая из ГМК – потомков клеток нервного гребня – кальцифицируется значительно раньше, чем нисходящая аорта, где ГМК имеют мезодермальное происхождение [17].

**Заключение.** У пациентов с АВА отложения солей кальция диффузно локализованы в медиа сосуда и распределены равномерно на всем протяжении восходящей аорты. Кальцификация восходящей аорты у пациентов с ее аневризмой зависит от возраста пациента. Более молодые пациенты с АВА имеют больший процент кальцификации в проксимальной части дуги аорты. Дальнейшее изучение кальцификации восходящей аорты у пациентов с аневризмой этого отдела позволит дополнить картину событий, происходящих в этом участке сосуда, для более детального и углубленного понимания молекулярных механизмов патологии.

Сбор и анализ информации выполнены при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-25-00701.

*This research was funded by the Russian Science Foundation (grant No. 22-25-00701).*

## Литература

- Долженко А., Рихтер Т., Сагаловский С. Кальцификация сосудов, атеросклероз и потеря костной массы (остеопороз): новые патофизиологические механизмы и перспективы развития медикаментозной терапии // Альманах клинической медицины. 2016. № 4 (44). С. 513-534. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-513-534>
- Dolzhenko A., Richter T., Sagalovsky S. Vascular calcification, atherosclerosis and bone loss (osteoporosis): new pathophysiological mechanisms and future perspectives for pharmacological therapy // Almanac of Clinical Medicine. 2016; 4(44): 513-534. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-513-534>
- Воспалительные инфильтраты, *vasa vasorum* и NO-синтаза эндотелия в стенке аневризмы грудного отдела аорты / П.В. Чумаченко [и др.] // Архив патологии. 2019. № 5 (81). С. 45-52. DOI: [10.17116/patol20198105145](https://doi.org/10.17116/patol20198105145)
- Chumachenko P.V. [et al.]. Inflammatory infiltrates, *vasa vasorum*, and endothelial NO-synthase in the wall of thoracic aortic aneurysm. Archive of pathology. 2019; 81(5): 45-52. DOI: [10.17116/patol20198105145](https://doi.org/10.17116/patol20198105145)
3. Laughlin G. A. [et al.] Abdominal aortic diameter and vascular atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery. 2011; 4 (41): 481-487. DOI: [10.1016/j.ejvs.2010.12.015](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.12.015)
4. Hatemi A. C. [et al.]. Association between ascending aortic diameter and coronary artery dilation: a demographic data analysis. The Journal of International Medical Research. 2016; 6 (44): 1349-1358. DOI: [10.1177/0300060516666623](https://doi.org/10.1177/0300060516666623)
5. Craiem D. [et al.]. Association of calcium density in the thoracic aorta with risk factors and clinical events. European Radiology. 2020; 7 (30): 3960-3967. DOI: [10.1007/s00330-020-06708-w](https://doi.org/10.1007/s00330-020-06708-w)
6. Samaha H. [et al.]. Calcification of the ascending aorta, left heart valves and coronaries: associated diseases and a new classification. Future Cardiology. 2022; 9 (18): 687-695. DOI: [10.2217/fca-2022-0016](https://doi.org/10.2217/fca-2022-0016)
7. Chau K. H., Bender J. R., Elefteriades J. A. Silver lining in the dark cloud of aneurysm disease // Cardiology. 2014; 4 (128): 327-332. DOI: [10.1159/000358123](https://doi.org/10.1159/000358123)
8. Cho I.-J. [et al.]. Correlation between coronary artery calcium score and aortic diameter in a high-risk population of elderly male hypertensive patients. Coronary artery disease. 2014; 8 (25): 698-704. DOI: [10.1097/MCA.0000000000000150](https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000150)
9. Desai M. Y., Cremer P. C., Schoenhagen P. Thoracic aortic calcification: diagnostic, prognostic, and management considerations. JACC: Cardiovascular Imaging. 2018; 7 (11): 1012-1026. DOI: [10.1016/j.jcmg.2018.03.023](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.023)
10. Wasteson P. [et al.]. Developmental origin of smooth muscle cells in the descending aorta in mice. Development (Cambridge, England). 2008; 10 (135): 1823-1832. DOI: [10.1242/dev.020958](https://doi.org/10.1242/dev.020958)
11. Dyer L. A., Kirby M. L. The role of secondary heart field in cardiac development. Developmental Biology. 2009; 2 (336):

- 137–144. DOI: 10.1016/j.ydbio.2009.10.009
12. Chironi G. [et al.]. Early thoracic aorta enlargement in asymptomatic individuals at risk for cardiovascular disease: determinant factors and clinical implication. *Journal of Hypertension*. 2010; 10 (28): 2134–2138. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833cd276
13. Chowdhury M. M. [et al.]. Editor's choice - Calcification of thoracic and abdominal aneurysms is associated with mortality and morbidity. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2018;1 (55): 101–108. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.11.007
14. Jiang X. [et al.] Fate of the mammalian cardiac neural crest. *Development* (Cambridge, England). 2000; 8 (127): 1607–1616. DOI: 10.1242/dev.127.8.1607
15. Schindelin J. [et al.] Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nature Methods*. 2012; 7 (9): 676–682. DOI: 10.1038/nmeth.2019
16. Lanzer P. [et al.] Medial arterial calcification: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;11 (78): 1145–1165. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.049
17. Leroux-Berger M. [et al.] Pathologic calcification of adult vascular smooth muscle cells differs on their crest or mesodermal embryonic origin.. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011;7 (26): 1543–1553. DOI: 10.1002/jbm.382
18. Thomas I. C. [et al.] Progression of calcium density in the ascending thoracic aorta is inversely associated with incident cardiovascular disease events. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2018; 12 (19): 1343–1350. DOI: 10.1093/ehjci/jey007
19. Rivera J. J. [et al.] Relationship of thoracic aortic calcium to coronary calcium and its progression (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *The American Journal of Cardiology*. 2009; 11 (103): 1562–1567. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.02.004
20. Senser E. M., Misra S., Henkin S. Thoracic aortic aneurysm: a clinical review. *Cardiology Clinics*. 2021; 4 (39): 505–515. DOI: 10.1016/j.ccl.2021.06.003
21. Simionescu A., Simionescu D. T., Vyavahare N. R. Osteogenic responses in fibroblasts activated by elastin degradation products and transforming growth factor- $\beta$ 1. *The American Journal of Pathology*. 2007; 1 (171): 116–123. DOI: 10.2353/ajpath.2007.060930
22. Hermann D. M. [et al.] Thoracic aortic calcification is associated with incident stroke in the general population in addition to established risk factors. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. 2015; 6 (16): 684–690. DOI: 10.1093/ehjci/jeu293
23. Kapustin A. N. [et al.]. Vascular smooth muscle cell calcification is mediated by regulated exosome secretion. *Circulation Research*. 2015; 8 (116): 1312–1323. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.305012

Л.И. Константинова, Е.Д. Охлопкова, Л.Д. Олесова, А.И. Яковлева, Л.В. Миронова, А.Н. Романова

## ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У ЖИТЕЛЕЙ Г. ЯКУТСКА, ПЕРЕБОЛЕВШИХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.04

УДК 612.114.591.111.1

Исследование посвящено сравнительному анализу результатов влияния коронавирусной инфекции COVID-19 на гематологические показатели крови у переболевших лиц после 3, 6, 9 и 12 мес. Мониторинг гематологических параметров важен для выявления и контроля пациентов, перенесших COVID-19 и нуждающихся в дополнительной помощи, и стратификации риска тяжелого течения заболевания. Исследование гематологических параметров показало, что средние показатели морфологического состава красной и белой крови у переболевших COVID-19 соответствуют общепринятым нормативам, за исключением тенденции к повышению моноцитов, базофилов, СОЭ и незначительному снижению показателей МЧС, что свидетельствует о недавно перенесенном инфекционном заболевании.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, гематологические показатели крови.

The study is devoted to a comparative analysis of the results of the effect of COVID-19 coronavirus infection on hematological blood parameters in patients who have been ill after three, six, nine and twelve months. Monitoring of hematological parameters is important for identifying and predicting patients with COVID-19 who need additional care and stratifying the risk of severe disease. The study of hematological parameters showed that the average indicators of the morphological composition of red and white blood in people who have had COVID-19 correspond to generally accepted standards, with the exception of the tendency to increase monocytes, basophils, ESR and a slight decrease in MCHC indicators, which indicates a recently transmitted infectious disease.

**Keywords:** coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, hematological parameters of blood.

Несмотря на то, что в настоящее время пандемия, вызванная новым коронавирусом (COVID-19), считается законченной, по данным ВОЗ и ряда авторов, в мире ежемесячно отмеча-

ется до 1 млн случаев этого заболевания [2, 14, 15]. В связи с этим все еще продолжаются интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его лечения и профилактики. Наиболее распространённым клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроangiопатией).

Многочисленные исследования свидетельствуют, что новая коронавирусная инфекция оказывает различное влияние на организм человека, вы-

зывающая различные симптомы и осложнения, а также вызывает нарушения в системе свертывания крови. У части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоэмболиями, поражаются также другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы)

На основании результатов анализа публикационной активности одними из наиболее актуальных в изучении данной инфекции являются гематологические параметры, которые играют важную роль в ранней диагностике

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем: **КОНСТАНТИНОВА** Лена Ивановна – к.б.н., н.с., konstanta.l@mail.ru, **ОХЛОПКОВА** Елена Дмитриевна – к.б.н., с.н.с., **ОЛЕСОВА** Любовь Дыгыновна – к.б.н., в.н.с.– руковод. лаб., **ЯКОВЛЕВА** Александра Ивановна – н.с., **РОМАНОВА** Анна Николаевна – д.м.н., директор, **МИРОНОВА** Людмила Васильевна – зав. КДП Клиники ЯНЦ КМП.

заболевания. В качестве маркеров воспаления у пациентов с COVID-19 можно использовать общее количество лейкоцитов, дифференциальное количество нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов и макроцитов, количество тромбоцитов, средний объем тромбоцитов и определенные соотношения этих параметров. Обычными гематологическими изменениями, наблюдаемыми при COVID-19, являются: анемия, лейкоцитоз или лейкопения, нейтрофилия, низкий уровень эозинофилов или эозинофилия, тромбоцитопения и редко тромбоцитоз [11].

**Цель** настоящего исследования – изучение влияния новой коронавирусной инфекции COVID-19 на гематологические показатели крови в зависимости от срока и тяжести перенесенного заболевания.

**Материалы и методы исследования.** Обследование проводили в Клинике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем. Обследован 161 житель г. Якутска в возрасте от 20 до 72 лет, перенесший COVID-19 в разные периоды пандемии. Из них лица молодого возраста (20-44 лет) составили 56 чел. (34,8%), среднего (45-59) – 53 (32,9), пожилого (60-74) – 51 (31,7) и старческого (75-90 лет) – 1 чел. (0,6%). Мужчин было 60 чел. (37,3%), женщин – 101 чел. (62,7%). Все обследуемые дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, проводимое согласно этическим стандартам Хельсинской декларации и одобренное решением локального биоэтического комитета при ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», протокол № 52 от 24 марта 2021 г.

Сформировано четыре группы в зависимости от срока давности перенесенного заболевания: 1-я – до 3 мес., 2-я – до 6, 3-я – до 9, 4-я – до 12 мес. назад, и от степени поражения легочной ткани по типу «матового стекла», которое было оценено по результатам компьютерной томографии (КТ), полученным из выписных эпизодов: КТ0 (нормальная) – отсутствие поражения легких, КТ1 (легкая) – поражение легких менее 25%, КТ2 (среднетяжелая) – распространенность поражения 25-50%, КТ3 (тяжелая) – 50-75%.

Материалом для исследования служила кровь, взятая из локтевой вены утром, натощак. Общий анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе «Sysmex KX-21N» (Япония), с использование реактивов «CELLPACK» (Япония). Скорость осе-

дания эритроцитов (СОЭ) определяли по методу Панченкова.

Анализ показателей был проведен в рамках одномоментного исследования. Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи пакета программ Statistica 27. Значимость различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента и ANOVA для независимых выборок при нормальном распределении и критерия Манна-Уитни при ненормальном распределении. Для всех параметров был установлен уровень значимости  $p<0,05$ . Корреляционный анализ данных проводили по методу Пирсона.

**Результаты и обсуждение.** Гематологические исследования показали, что средние показатели морфологического состава красной и белой крови у лиц, переболевших COVID-19, соответствуют общепринятым нормативам, за исключением тенденции к повышению моноцитов, базофилов, СОЭ и незначительному снижению показателей концентрации гемоглобина в эритроцитах (МЧС), что свидетельствует о недавно перенесенном инфекционном заболевании.

Согласно полученным нами данным, в зависимости от срока перенесенного заболевания содержание тромбоцитов находилось в пределах нормы, статистически значимое повышение уровня тромбоцитов отмечено только в 4-й группе в сравнении с 1-й – 3-й группами ( $p=0,001$ ,  $p=0,044$ ,  $p=0,010$  соответственно) (табл.1). Выявлена прямая корреляционная связь уровня тромбоцитов с уровнем лейкоцитов ( $r=0,527$ ;  $p<0,000$ ), палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов ( $r=0,239$ ;  $p<0,042$  и  $r=0,278$ ;  $p<0,007$ ) и обратная взаимосвязь с МСВ и МСН ( $r=-0,239$ ;  $p<0,022$  и  $r=-0,266$ ;  $p<0,010$ ), с лимфоцитами ( $r=-0,320$ ;  $p<0,002$ ) и моноцитами ( $r=-0,23$ ;  $p<0,027$ ). По литературным данным, после перенесенной инфекции выраженные изменения определяются со стороны содержания тромбоцитов в периферической крови. После перенесенной ковид-инфекции закономерно уменьшение содержания тромбоцитов в периферической крови в течение первых 3 мес. Затем отмечается медленное увеличение их числа. Безопасное в отношении геморрагических осложнений количество этих клеток в периферической крови достигается в течение 6 мес. постковидного периода. Следует отметить, что нормализация содержания тромбоцитов не достигается даже через год [1]. Тромбоцитопения носит умеренный характер, но более отчет-

ливая – в группе пациентов с тяжелым течением и впоследствии умерших от COVID-19 [3, 8, 17].

В ряде работ показано, что информативным критерием, позволяющим выявить больных с тяжелыми формами новой коронавирусной инфекции, является уровень лимфоцитов в общем анализе крови [12, 17]. Наиболее частым и характерным признаком является лимфопения [3, 8]. Согласно полученным нами данным, уровень лимфоцитов на всех сроках был в пределах нормы (табл. 1). Выявлена обратная корреляционная связь с тромбоцитами ( $r=-0,320$ ,  $p<0,002$ ), лейкоцитами ( $r=-0,286$ ,  $p<0,000$ ), палочкоядерными и сегментоядерными нейтрофилами ( $r=-0,189$ ,  $p<0,038$  и  $r=-0,786$ ,  $p<0,000$  соответственно)

Сравнительный анализ уровней эритроцитов во все сроки выявил достоверное повышение в 1-й группе в сравнении с 2-й – 4-й группами ( $p=0,06$ ,  $p=0,042$ ,  $p=0,021$  соответственно), однако показания эритроцитов были в пределах референсных значений (табл.1). Корреляционный анализ показал прямую связь с гемоглобином ( $r=0,705$ ,  $p<0,000$ ) и лейкоцитами ( $r=0,295$ ,  $p<0,000$ ) и обратную связь с МСВ и МСН ( $r=-0,350$ ,  $p<0,000$  и  $r=-0,205$ ,  $p<0,000$ ) и сроком перенесенного COVID-19 ( $r=-0,172$ ,  $p<0,029$ ).

Среднее содержание гемоглобина на всех сроках находилось в пределах нормы и не имело значимых различий, но во 2-й, 3-й и 4-й группах наблюдалась тенденция к снижению данного показателя (табл. 1). По литературным данным, причинами снижения уровня гемоглобина могут быть повреждение мембранны эритроцитов вирусом SARS-CoV-2 из-за присутствия на поверхности эритроцитов ангиотензина и белков, взаимодействующих с ACE2, прямая атака гема вирусом, нарушение регуляции метаболизма железа, потеря крови, которая произошла во время заместительной почечной терапии и желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с использованием или без использования антикоагулянтов, аутоиммунная гемолитическая анемия во время цитокинового шторма [5, 13].

Уровень гематокрита был в пределах верхней границы нормы и не имел различий в зависимости от срока перенесенного заболевания (табл. 1).

Согласно полученным нами данным, МСВ, МСН RDW-CV в 4-й группе переболевших достоверно повышались ( $p=0,066$ ,  $p=0,016$  и  $p=0,064$ ) в сравнении с 3-й группой, но находились в пределах нормальных значе-

ний (табл. 1). Выявление у пациента RDW-CV выше нормального диапазона отражает наличие анизоцитоза, вероятно, связанного с наличием малых и/или больших эритроцитов, тогда как снижение значения данного показателя, как правило, не имеет клинического значения [4, 16].

Уровень МСНС незначительно снижен во все сроки. Значимые различия выявлены при сравнении показателей 2-й и 3-й групп ( $p=0,053$ ) и 3-й и 4-й групп ( $p=0,007$ ) (табл. 1). В редких случаях снижение этого показателя связано с инфекционными процессами в острой фазе.

Результаты полученных данных выявили, что средние показатели белой крови у лиц, переболевших COVID-19, находятся в пределах допустимых

нормальных величин. Согласно полученным нами данным, уровень лейкоцитов находился в пределах нормы независимо от сроков после выздоровления (табл. 1). По литературным данным, уровень лейкоцитов у большинства больных находится в пределах нормы, у трети обнаруживается лейкопения [3, 7, 8]. Уровень лейкоцитов имел прямую корреляционную связь с гемоглобином ( $r=0,256$ ,  $p<0,001$ ), с тромбоцитами ( $r=0,527$ ,  $p<0,000$ ), палочкоядерными и сегментоядерными нейтрофилами ( $r=0,232$ ,  $p<0,011$  и  $r=0,271$ ,  $p<0,000$  соответственно) и обратную взаимосвязь с RDW-CV ( $r=-0,214$ ,  $p<0,006$ ), лимфоцитами ( $r=-0,286$ ,  $p<0,000$ ) и моноцитами ( $r=-0,176$ ,  $p<0,025$ ).

При расчете числа моноцитов в про-

центном отношении ко всем лейкоцитам отмечена тенденция к увеличению во 2-й – 4-й группах (табл. 1). Уровень моноцитов имел обратную корреляционную связь с тромбоцитами ( $r=-0,231$ ,  $p<0,027$ ), с лейкоцитами ( $r=-0,176$ ,  $p<0,025$ ), с палочкоядерными и сегментоядерными нейтрофилами ( $r=-0,232$ ,  $p<0,011$  и  $r=-0,477$ ,  $p<0,000$ ).

Среднее содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в постковидный период было в пределах нормы. Значимое различие выявлено при сравнении показателей палочкоядерных нейтрофилов в 3-й и 4-й группах ( $p=0,028$ ) (табл. 1).

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) является одним из самых старых неспецифических маркеров количественного определения воспали-

Таблица 1

## Гематологические показатели крови в зависимости от срока давности перенесенного заболевания

Показатель	Гр 1-я до 3 мес.	уп 2-я до 6 мес.	п 3-я до 9 мес.	а 4-я до 12 мес.	Значимость
Лейкоциты (4,0-9,0 $\times 10^9/\text{л}$ )	$5,33 \pm 0,34$ n=15	$6,13 \pm 0,22$ n=77	$5,83 \pm 0,24$ n=49	$5,84 \pm 0,25$ n=22	-
Эритроциты (М. $4,0-5,1 \times 10^{12}$ ед/л, Ж. $3,7-4,7 \times 10^{12}$ ед/л)	$4,88 \pm 0,09$ n=15	$4,68 \pm 0,05$ n=75	$4,63 \pm 0,05$ n=49	$4,56 \pm 0,08$ n=22	$p=0,06^{1-2}$ $p=0,042^{1-3}$ $p=0,021^{1-4}$
Гемоглобин, г/л (М. 132-164, Ж. 115-145)	$140,73 \pm 3,14$ n=15	$137,08 \pm 1,56$ n=75	$134,35 \pm 2,33$ n=48	$138,18 \pm 2,34$ n=22	-
Гематокрит, % (М. 40-48, Ж. 36-42)	$44,45 \pm 0,90$ n=15	$43,54 \pm 0,43$ n=75	$43,14 \pm 0,61$ n=48	$43,39 \pm 0,65$ n=22	-
MCV, фл (М. 81-93, Ж. 82-96)	$92,26 \pm 0,83$ n=15	$93,19 \pm 0,58$ n=75	$92,72 \pm 0,90$ n=48	$95,15 \pm 0,67$ n=22	$p=0,066^{3-4}$
MCH, пг (27-33)	$29,21 \pm 0,39$ n=15	$29,35 \pm 0,23$ n=75	$28,94 \pm 0,38$ n=48	$30,26 \pm 0,27$ n=22	$p=0,016^{3-4}$
MCHC, % (32,6-36,2)	$31,65 \pm 0,20$ n=15	$31,48 \pm 0,11$ n=75	$31,12 \pm 0,18$ n=48	$31,82 \pm 0,12$ n=22	$p=0,053^{2-3}$ $p=0,007^{3-4}$
Тромбоциты, взр ( $150-400 \times 10^9/\text{л}$ )	$227,75 \pm 5,83$ n=48	$259,69 \pm 9,68$ n=51	$240,00 \pm 12,79$ n=19	$293,00 \pm 13,53$ n=13	$p=0,001^{1-4}$ $p=0,044^{2-4}$ $p=0,010^{3-4}$
RDW-CV, % (11,5-14,5)	$13,47 \pm 0,12$ n=15	$13,44 \pm 0,11$ n=75	$13,79 \pm 0,22$ n=48	$13,25 \pm 0,13$ n=22	$p=0,064^{3-4}$
СОЭ, мм/ч (М. 1,00-10,0, Ж. 2,0-15,0)	$13,20 \pm 1,59$ n=15	$18,91 \pm 1,54$ n=75	$18,10 \pm 1,59$ n=48	$15,86 \pm 2,14$ n=22	-
Базофилы, % (0-1)	$0,53 \pm 0,40$ n=15	$0,23 \pm 0,08$ n=75	$0,37 \pm 0,12$ n=49	$0,14 \pm 0,07$ n=22	-
Эозинофилы, % (0-5)	$3,00 \pm 0,44$ n=12	$3,37 \pm 0,27$ n=69	$3,56 \pm 0,46$ n=43	$3,76 \pm 1,03$ n=21	-
П/я, % (1-6)	$2,41 \pm 0,61$ n=12	$2,38 \pm 0,28$ n=55	$1,89 \pm 0,19$ n=37	$3,21 \pm 0,67$ n=14	$p=0,046^{3-4}$ $p=0,028^{3-4}$
С/я, % (45-70)	$53,07 \pm 3,11$ n=15	$55,04 \pm 0,84$ n=75	$54,52 \pm 1,32$ n=48	$54,14 \pm 1,66$ n=22	-
Лимфоциты, % (18-40)	$33,73 \pm 2,39$ n=15	$30,29 \pm 0,76$ n=75	$31,10 \pm 1,03$ n=48	$30,23 \pm 1,46$ n=22	-
Моноциты, % (2-9)	$8,73 \pm 0,93$ n=15	$10,21 \pm 053$ n=75	$9,52 \pm 0,048$ n=48	$10,32 \pm 0,84$ n=22	-

Примечание. В табл. 1-2 n-количество переболевших, p -уровень статистической значимости.

тельного процесса. Повышение СОЭ отмечается в 3-й и 4-й группах (табл. 1), что не противоречит литературным данным [3, 8]. Скорость оседания эритроцитов имела обратную корреляционную связь с эритроцитами ( $r=-0,390$ ,  $p<0,000$ ), гемоглобином ( $r=-0,414$ ,  $p<0,000$ ) и MCHC ( $r=-0,171$ ,  $p<0,029$ ).

Результаты анализов красной крови – уровней тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита в зависимости от показателей степени поражения легочной ткани также варьировали в пределах референсных значений. Однако наблюдалась тенденция недостоверного повышения уровня тромбоцитов в зависимости от степени поражения легких. Уровень эритроцитов у лиц с КТ3 был повышен в сравнении с данными при КТ1 ( $p=0,013$ ) и КТ2 ( $p=0,011$ ). Содержание гемоглобина у переболевших COVID-19 с КТ3 также было повышенено в сравнении с данными КТ0 ( $p=0,045$ ), КТ1 ( $p=0,011$ ) и КТ2

( $p=0,03$ ) (табл. 2). Корреляционный анализ показал, что уровень гемоглобина имел прямую связь со степенью поражения легких ( $r=0,185$ ,  $p<0,019$ ). Это подтверждает зависимость изменения гемоглобина от тяжести поражения легочной ткани при новой коронавирусной инфекции [7, 10]. Кроме того, гемоглобин имел прямую связь с MCV, MCH, MCHC ( $r=0,354$ ,  $p<0,000$ ;  $r=0,528$ ,  $p<0,000$ ;  $r=0,670$ ,  $p<0,000$  соответственно), а также обратную взаимосвязь с RDW-CV ( $r=-0,486$ ,  $p<0,000$ ). Уровень гематокрита изменялся недостоверно.

Согласно полученным нами данным, уровень лейкоцитов независимо от степени поражения легочной ткани SARS-CoV-2 находился в пределах нормы и не имел значимых различий (табл. 2).

Среднее содержание базофилов варьировало в пределах референсных значений, но в зависимости от уровня

КТ отмечено снижение показателей при КТ1, КТ2 и КТ3 в сравнении с КТ0 ( $p=0,049$ ,  $p=0,022$  и  $p=0,009$  соответственно) (табл. 2).

В нашем исследовании уровень самых крупных и максимально наполненных лизосомами фагоцитов гранулоцитарного ряда – моноцитов был выше нормы во всех группах и не зависел от степени поражения легочной ткани, но не имел статистически значимых отличий (табл. 2).

Скорость оседания эритроцитов у переболевших COVID-19 в зависимости от уровня КТ была повышена во всех группах, при этом наибольшее повышение наблюдалось при КТ1 и КТ2, но не имело статистически значимых отличий (табл. 2). Повышенная скорость оседания эритроцитов является еще одним воспалительным биомаркером, который повышен при COVID-19 [2]. Точная причина не известна. Однако поскольку СОЭ за-

Таблица 2

## Гематологические показатели крови в зависимости от степени поражения легких по КТ

Показатель	КТ 0	КТ 1	КТ 2	КТ 3	Значимость
Лейкоциты (4,0-9,0 $\times 10^9/\text{л}$ )	$5,43 \pm 0,32$ n=27	$5,90 \pm 0,19$ n=60	$6,03 \pm 0,31$ n=42	$6,23 \pm 0,31$ n=32	-
Эритроциты (М. $4,0\text{-}5,1 \times 10^{12}$ ед/л, Ж. $3,7\text{-}4,7 \times 10^{12}$ ед/л)	$4,66 \pm 0,08$ n=27	$4,62 \pm 0,05$ n=60	$4,61 \pm 0,05$ n=42	$4,84 \pm 0,07$ n=32	$p=0,013^{1-3}$ $p=0,011^{2-3}$
Гемоглобин, г/л (М. 132-164, Ж. 115-145)	$135,81 \pm 2,42$ n=27	$134,03 \pm 1,97$ n=60	$136,46 \pm 1,76$ n=42	$143,03 \pm 2,46$ n=32	$p=0,045^{0-3}$ $p=0,011^{1-3}$ $p=0,03^{2-3}$
Гематокрит, % (М. 40-48, Ж. 36-42)	$43,18 \pm 0,72$ n=27	$49,42 \pm 6,54$ n=60	$43,31 \pm 0,49$ n=42	$45,08 \pm 0,61$ n=32	-
MCV, fl (М. 81-93, Ж. 82-96)	$92,77 \pm 0,84$ n=27	$92,92 \pm 0,78$ n=60	$94,01 \pm 0,59$ n=42	$93,19 \pm 0,93$ n=32	-
MCH, пг (27-33)	$29,19 \pm 0,36$ n=27	$29,10 \pm 0,34$ n=60	$29,61 \pm 0,23$ n=42	$29,54 \pm 0,35$ n=32	-
MCHC, % (32,6-36,2)	$31,44 \pm 0,16$ n=27	$31,27 \pm 0,16$ n=60	$31,49 \pm 0,11$ n=42	$31,68 \pm 0,18$ n=32	-
Тромбоциты, взр ( $150\text{-}400 \times 10^9/\text{л}$ )	$250,89 \pm 26,05$ n=9	$251,93 \pm 9,95$ n=29	$252,87 \pm 9,26$ n=32	$275,19 \pm 17,72$ n=21	-
RDW-CV, % (11,5-14,5)	$13,55 \pm 0,21$ n=27	$13,57 \pm 0,17$ n=60	$13,38 \pm 0,15$ n=42	$13,57 \pm 0,14$ n=32	-
СОЭ, мм/ч (М. 1,00-10,0, Ж. 2,0-15,0)	$15,33 \pm 1,77$ n=27	$18,27 \pm 1,43$ n=60	$20,17 \pm 2,24$ n=42	$15,53 \pm 1,94$ n=32	-
Базофилы, % (0,0-1,0)	$0,67 \pm 0,27$ n=27	$0,28 \pm 0,08$ n=60	$0,19 \pm 0,12$ n=42	$0,09 \pm 0,05$ n=32	$p=0,049^{0-1}$ $p=0,021^{0-2}$ $p=0,009^{0-3}$
Эозинофилы, % (0-5)	$4,45 \pm 0,83$ n=22	$3,28 \pm 0,30$ n=56	$2,89 \pm 0,28$ n=37	$3,73 \pm 0,72$ n=30	-
П/я, % (1-6)	$1,89 \pm 0,25$ n=18	$2,36 \pm 0,32$ n=44	$2,54 \pm 0,33$ n=33	$2,30 \pm 0,41$ n=23	-
С/я, % (45-70)	$52,85 \pm 1,71$ n=27	$55,47 \pm 0,98$ n=60	$54,78 \pm 1,46$ n=42	$54,09 \pm 1,41$ n=32	-
Лимфоциты, % (18-40)	$32,29 \pm 1,61$ n=27	$30,15 \pm 0,84$ n=60	$31,15 \pm 1,12$ n=42	$30,56 \pm 1,21$ n=32	-
Моноциты, % (2-9)	$9,88 \pm 0,59$ n=27	$9,80 \pm 0,62$ n=60	$9,82 \pm 0,63$ n=42	$10,09 \pm 0,61$ n=32	-

висит от изменения размера, формы эритроцитов и концентрации плазмы, предполагается, что COVID-19 может вызывать изменение характеристик эритроцитов или плазмы, что приводит к повышению СОЭ [9].

Таким образом, у обследованных нами лиц после перенесенного COVID-19 почти все гематологические показатели крови были в пределах референсных значений и, независимо от срока заболевания и степени поражения легких, достоверно не отличались. В зависимости от срока давности перенесенной новой коронавирусной инфекции отмечено достоверное снижение уровня тромбоцитов после 3, 6 и 9 мес. в сравнении с 12 мес., что является положительным признаком и свидетельствует о восстановлении организма. Однако у всех переболевших новой коронавирусной инфекцией воспалительные процессы сохранялись на низком уровне, так как содержание уровня моноцитов и СОЭ у всех оставалось повышенным независимо от срока перенесенного заболевания и степени поражения легких. Также низкое содержание МЧС, наиболее выраженное после 9 мес., свидетельствует о признаках гипохромной железодефицитной анемии.

### Литература

1. Динамика содержания тромбоцитов в периферической крови в разные сроки постковидного периода / Ф.Х. Низамов [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. 2023. Т. 24, № 3. С. 72-74.
2. Dynamics of platelet content in peripheral blood in different periods of the postcovid period / F.H. Nizamov [et al.] // Medical science and education of the Urals. 2023. Vol. 24. No. 3. P. 72-74.
3. Козлов И.А., Тюрин И.Н. Сердечно-сосудистые осложнения COVID 19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 17 (4). С. 14-22. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22>.
4. Козлов И.А., Тюрин И.Н. Cardiovascular complications of COVID 19 // Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. 2020. Vol. 17 (4). P. 14-22.
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 1 (29.01.2020). Утв. Минздравом России.
6. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (With OVID-19). Temporary methodological recommendations. Version 1 (29.01.20). Approved by the Ministry of Health of Russia.
7. Связь показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов / Н.С. Губенко [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. Т. 2 (1). С. 90-101.
8. The relationship of the indicators of the general blood test with the severity of the course of COVID-19 in hospitalized patients / N.S. Gubenko [et al.] // South-Russian Journal of Therapeutic Practice. 2021. 2 (1). P. 90-101.
9. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection / G. Lazarian [et al.] // Br J Haematol. 2020 Jul. 190 (1). P. 29-31. doi: 10.1111/bjh.16794.
10. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. G. Ponti [et al.] / Crit Rev Clin Lab Sci. 2020 Sep. 57 (6). P. 389-399. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685.
11. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection / B.E. Fan [et al.] // Am J Hematol. 2020 Jun. 95 (6). P. E131-E134. doi: 10.1002/ajh.25774.
12. Lippi G, Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. Hematol Transfus Cell Ther. 2020 Apr-Jun. 42 (2). P. 116-117. doi: 10.1016/j.hct.2020.03.001.
13. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. Ann Hematol. 2020 Jul. 99 (7). P. 1421-1428. doi: 10.1007/s00277-020-04103-5.
14. Post-acute COVID 19 syndrome / Nalbandian A. [et al.] // Nat. Med. 2021. 27. P. 601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
15. Sharing research data and findings relevant to the novel coronavirus (COVID-19) outbreak [Internet]. Wellcome; 2020 Jan 31. URL: <https://wellcome.org/coronavirus-covid-19/open-data>.
16. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. Clinical chemistry and laboratory medicine / M. Montagnana [et al.] // 2011. 50(4). P. 635-641. DOI: 10.1515/cclm.2011.831.
17. Validation of Predictors of Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Patients: A Descriptive and Retrospective Study / L. Tan [et al.] // Med. 2020. 1(1). P. 128-138. DOI: 10.1016/j.med.2020.05.002.

С.И. Софронова, М.П. Кириллина, В.М. Николаев, А.Н. Романова

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У РАБОТАЮЩЕГО НАСЕЛЕНИЯ КОРЕННОЙ И НЕКОРЕННОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ В ЯКУТИИ

Проведено пилотное исследование в экспедиционных условиях работающего населения Анабарского и Алданского районов Республики Саха (Якутия). У более половины респондентов одинаково часто регистрировалась артериальная гипертензия. Абдоминальное ожирение выявлено у более половины респондентов, чаще у некоренных мужчин и женщин коренной национальности. Абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия ассоциированы с атерогенной дислипидемией у коренного населения, чаще у женщин. У лиц некоренной национальности независимо от гендерной принадлежности ожирение коррелировало с уровнями ТГ и глюкозой крови, артериальная гипертензия - с теми же показателями у женщин некоренной национальности.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, липидный обмен, коренное и некоренное население, Якутия.

A pilot study of the working population of the Anabar and Aldan districts of the Republic of Sakha (Yakutia) in the expeditionary conditions was conducted. Arterial hypertension was registered equally frequently in more than half of the respondents. More than half of the respondents had abdominal obesity, and it was more often detected in non-indigenous men and women of indigenous nationality. Abdominal obesity and arterial hypertension are associated with atherogenic dyslipidemia in the indigenous population, most often in women. In non-indigenous people, regardless of gender, obesity correlated with TG levels and blood glucose, arterial hypertension with the same indicators in non-indigenous women.

**Keywords:** arterial hypertension, abdominal obesity, lipid metabolism, indigenous and non-indigenous population, Yakutia.

Сердечно-сосудистая патология и ожирение во всем мире представляют серьезную угрозу здоровью населения на популяционном уровне. Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным заболеванием кардиоваскулярной патологии, вносящим ощущимый вклад в смертность населения вследствие ее осложнений. Распространенность АГ в России повысилась за 20-летний тренд наблюдений с 39,2 до 45,7% [2]. Ранее проведенное в Якутии эпидемиологическое исследование выявило распространенность АГ у 30,3% населения республики [5]. В последние годы проводились исследования по изучению ее распространения в основном у коренного населения, в том числе у коренных малочисленных народов, частота которых достигала 54,3% [7, 9].

Распространенность ожирения в мире вызывает серьезные опасения. Масштаб его распространения носит пандемический характер. По данным ВОЗ, 650 млн взрослого населения и 340 млн детского населения страдают ожирением [10]. По данным ЭССЕ-РФ, распространенность ожирения в России достигает 36,3% у мужчин и 52,3% у женщин [4]. Изучение распространенности ожирения среди коренного и некоренного населения северных территорий России показало более низкую распространенность его среди коренных жителей [6]. Исторически сложившиеся уклад жизни и характер питания у коренных малочисленных народов Севера в последние десятилетия претерпевают глобальные изменения. Учитывая вышеизложенное, изучение кардиометаболических нарушений у коренных малочисленных народов и некоренных жителей Якутии является, несомненно, актуальным.

**Цель** исследования: сравнительный анализ кардиометаболических нарушений у работающего населения коренной и некоренной национальности в Якутии.

**Материалы и методы исследования.** Проведено одномоментное пилотное исследование работающего населения Республики Саха (Якутия). Согласно списку работников, на обследование подошел каждый третий работник учреждений Алданского рай-

она (южной зоны), где развита горнодобывающая промышленность, и Анабарского района (северной зоны), где в последние годы ведется разработка алмазных месторождений. Отклик составил 76%. Анализ проведен у 380 участников исследования, из них некоренных 180 чел. и коренных 200 чел. В Алданском районе исследование проведено у работников промышленного предприятия, представителей некоренной национальности (руssкие, украинцы и др.), в Анабарском – работников социальной сферы и ЖКХ, коренной национальности, в основном представленных коренными малочисленными народами (эвенками и долганами). Для сравнительного анализа были сформированы 2 группы: коренные и некоренные жители. Средний возраст составил у коренных жителей  $45,03 \pm 0,84$  года, некоренных -  $44,37 \pm 0,86$  года ( $p=0,587$ ). В группе лиц коренной национальности женщин составило 145, мужчин 55; в группе некоренной национальности - 111 и 69 соответственно. По возрасту были сопоставимы для анализа. Средний возраст у коренных мужчин составил  $45,07 \pm 1,82$  года, некоренных -  $45,03 \pm 1,4$  года ( $p>0,05$ ), у женщин коренной национальности  $45,02 \pm 0,93$  года, некоренной -  $43,95 \pm 1,10$  года ( $p>0,05$ ).

Комплексное исследование населения включало: проведение анкетирования, где были отражены жалобы, перенесенные заболевания, наследственная отягощенность, условия жизни, социальный статус, характер питания, вредные привычки и т.д.; антропометрическое исследование с измерением роста и веса, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Проведен осмотр терапевта и кардиолога с измерением артериального давления (АД). Забор крови из вены проводился натощак с 12-часовым интервалом после последнего приема пищи. Участники исследования подписывали добровольное согласие на проводимое обследование согласно протоколу этического комитета ЯНЦ КМП.

Значения ОТ  $>94$  см у мужчин и  $>80$  см у женщин показывают абдоминальный тип ожирения [3].

Артериальная гипертензия устанав-

ливалась при уровне артериального давления  $\geq 140/90$  мм рт.ст. или постоянном приеме гипотензивных препаратов [1, 11].

Лабораторные методы исследования включали: определение липидного обмена (общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ)) и глюкозы крови.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы SPSS STATISTICS (версия 26.0). Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (%), количественные - с помощью среднего значения и стандартной ошибки среднего значения, медианы (Ме) и межквартильным диапазоном (Q1-Q3). Сравнение долей между группами проводилось с применением непараметрического критерия Спирмена  $\chi^2$ . Для расчета связей применяли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для корреляционного анализа применяли коэффициент Спирмена. Статистическая значимость различий ( $p$ ) менее 5%.

Работа выполнялась в рамках НИР ЯНЦ КМП «Региональные особенности биохимических, иммунологических и морфологических показателей у коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия) в норме и патологии» (FGWU-2022-0014).

**Результаты и обсуждение.** Для анализа антропометрических показателей проведено сравнение средних значений ОТ в зависимости от этнической и гендерной принадлежности. У мужчин средний показатель ОТ был выше со статистической разницей у представителей некоренной национальности и составил  $97,09 \pm 1,46$  см в сравнении с коренными мужчинами ( $91,84 \pm 1,58$  см) ( $p=0,017$ ). Что касается женского населения, то средний показатель ОТ выше референсных значений в обеих группах не имел статистической разницы: у коренных женщин составил  $90,99 \pm 1,19$  см, у некоренных -  $88,69 \pm 1,47$  см ( $p=0,223$ ).

У более половины респондентов отмечается высокая частота встречаемости абдоминального ожирения (АО):

у коренного населения этот показатель составил 70% (n=140), некоренного - 66,7% (n=120) (ОШ 1,16; 95% ДИ [0,75-1,79], p=0,485). При гендерном сравнении незначимо чаще АО встречалось у некоренных мужчин по сравнению с коренными - 62,3 и 47,3% соответственно (ОШ 0,54; 95% ДИ [0,26-1,11], p=0,094). У женщин же получены обратные результаты: независимо от этнической принадлежности отмечается высокая частота встречаемости АО. В 1,5 раза чаще без статистически значимой разницы АО имели коренные женщины (78,1%), по сравнению с некоренными (70%) (ОШ 1,53; 95% ДИ [0,87-2,69], p=0,141).

Таким образом, анализ антропометрических данных показал высокую частоту встречаемости АО в обеих группах, которая наиболее выражена у некоренных мужчин и коренных женщин. Глобальное изменение образа жизни, традиционных принципов питания, низкая двигательная активность наиболее характерны для женщин, представительниц коренных малочисленных народов Якутии. Результаты согласовываются с исследованиями А.И. Козлова, показавшими распространенность ожирения среди коренных малочисленных народов Севера, которая приблизилась к общероссийской [8].

Проведен корреляционный анализ сопряженности ОТ с показателями липидного и углеводного спектра в зависимости от гендерной и этнической принадлежности (табл. 1). У коренных мужчин получена значимая сопряженность с ЛПНП и ТГ, у пришлых - с ТГ и глюкозой крови. У женщин коренной национальности получена значимая корреляция ОТ со всеми показателями, кроме ОХС.

Корреляционный анализ показал наибольшую сопряженность АО с атерогенной дислипидемией у коренного населения, наиболее характерную для женщин. У лиц некоренной национальности независимо от гендерной принадлежности АО коррелировало с уровнями ТГ и глюкозой крови. Тесная связь ожирения с уровнями ТГ и глюкозой также подтверждена в общих популяционных исследованиях ЭССЕ-РФ [4].

Учитывая эпидемический характер ожирения среди участников исследования, провели исследование на наличие у них АГ. Выявлено, что у более половины участников зарегистрировалась АГ, одинаково часто как у коренного, так и у некоренного населения - 54,2 и 56,4% соответственно

Таблица 1

**Корреляционный анализ ОТ с липидным спектром и глюкозой крови по Спирмену в зависимости от гендерной и этнической принадлежности**

ОТ		ОХС	ЛПВП	ЛПНП	ТГ	Глюкоза
Мужчины	коренные	r г	0,095	0,100	0,312	0,253
	коренные	p	0,129	0,144	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
	некоренные	r г	0,035	-0,078	-0,031	0,262
	некоренные	p	0,510	0,138	0,561	<b>0,000</b>
Женщины	коренные	r г	0,110	-0,418	0,201	0,479
	коренные	p	0,186	<b>0,000</b>	<b>0,015</b>	<b>0,000</b>
	некоренные	r г	0,121	-0,167	-0,010	0,308
	некоренные	p	0,207	0,081	0,917	<b>0,001</b>
						<b>0,025</b>

Таблица 2

**Корреляционный анализ САД с липидным спектром и глюкозой крови по Спирмену в зависимости от гендерной и этнической принадлежности**

САД		ОХС	ЛПВП	ЛПНП	ТГ	Глюкоза
Мужчины	коренные	r г	0,004	-0,013	-0,047	0,291
	коренные	p	0,999	0,925	0,736	<b>0,031</b>
	некоренные	r г	0,009	-0,053	-0,011	0,198
	некоренные	p	0,943	0,667	0,926	0,102
Женщины	коренные	r г	0,433	0,108	0,402	0,262
	коренные	p	<b>0,000</b>	0,193	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>
	некоренные	r г	0,024	-0,101	-0,070	0,300
	некоренные	p	0,803	0,296	0,468	<b>0,001</b>
						<b>0,038</b>

(ОШ 0,91; 95% ДИ [0,61-1,37], p=0,667). Среднее систолическое АД (САД) составило  $137,01 \pm 1,70$  мм рт.ст. у коренных со статистически значимой разницей по сравнению с некоренным населением, САД которых составило  $130,22 \pm 1,65$  мм рт.ст. (p=0,004).

Гендерное сравнение частоты встречаемости АГ показало, что у мужчин некоренной национальности без значимых различий чаще регистрировалась АГ в сравнении с коренными мужчинами (62,3 и 50,9% соответственно) (ОШ 0,62; 95% ДИ [0,30-1,28], p=0,202). У женщин, напротив, получены обратные значения. У коренных женщин АГ зарегистрирована незначимо чаще (55,5%) по сравнению с некоренными (52,7%) (ОШ 1,11; 95% ДИ [0,67-1,83], p=0,662).

Далее проведен корреляционный анализ систолического АД с параметрами липидного и углеводного обменов в зависимости от гендерной и этнической принадлежности (табл. 2). У коренного мужского населения отмечается наибольшая сопряженность с уровнем ТГ, у некоренных мужчин корреляции не получено (p>0,05). Что касается женского населения, сопряженность САД с уровнями ОХС, ЛПНП и ТГ получена у коренных женщин. У

некоренных женщин САД коррелировало с концентрацией ТГ и глюкозой крови, по остальным параметрам не получено значимой корреляции.

Таким образом, выявлена высокая частота встречаемости АГ как у коренного, так и у некоренного населения, подтверждая тесную связь АГ и ожирения, что подтверждалось ранее проведенными исследованиями ЭССЕ-РФ [4]. При гендерном сравнении чаще со статистически незначимой разницей регистрировалась у некоренных мужчин и коренных женщин. АГ наиболее значимо коррелирует с нарушением липидного обмена у коренных женщин.

Ранее проведенные исследования отечественных ученых доказывали меньшую распространенность ожирения и АГ у коренного населения по сравнению с некоренными жителями северных и арктических территорий России [6]. Наше исследование показало выравнивание, а порой и ухудшение некоторых показателей сердечно-сосудистой системы, ожирения и липидного профиля у коренного населения Якутии.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют констатировать, что происходит изменение состояния здоровья у коренных малочисленных

народов Севера. Наше пилотное исследование частично опровергает ранее проведенные результаты исследований о наиболее благоприятном профиле липидных нарушений у коренного населения по сравнению с некоренным. Кардиометаболические нарушения одинаково часто встречаются у работающего населения Якутии независимо от этнической принадлежности, а порой даже чаще у коренных жителей. Артериальная гипертензия регистрировалась с одинаковой частотой у коренного и некоренного населения. Абдоминальное ожирение более присуще некоренным мужчинам и коренным женщинам. Получена связь развития артериальной гипертензии с ОХС и его атерогенными фракциями у представительниц коренных малочисленных народов Севера, ТГ и глюкозой крови у некоренных женщин.

Мужское население в местах компактного проживания коренных малочисленных народов Севера еще местами сохраняет физическую активность, занимаясь оленеводством, охотой, рыболовством. Здоровье женского населения вызывает опасения ввиду снижения двигательной активности, изменения традиционного характера питания (в основном углеводно-жировой), увеличения влияния гаджетов в быту и т.д. Требуется дальнейший мониторинг состояния здоровья работающего населения с комплексным профилактическим подходом к мерам по снижению лишнего веса, продвиже-

нию идей здорового питания, занятий спортом, своевременной медикаментозной терапией существующих болезней сердечно-сосудистой системы.

## Литература

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2020. №3 (T.25):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations 2020 / J.D. Kobalava [et al.] // Russian Journal of Cardiology. 2020. No.3 (Vol. 25):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертонии и их ассоциации в России / С.А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т.16, №4. С.4-10. Twenty-year trends of obesity and arterial hypertension and their associations in Russia / S.A. Shalnova [et al.] // Cardiovascular therapy and prevention. 2017. Vol.16, No. 4. P.4-10.
3. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2023. №5(T.28). С.119-249. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5452 Cardiovascular prevention 2022. Russian national recommendations / S.A. Boytsov [et al.] // Russian Journal of Cardiology. 2023. No.5 (Vol. 28). P.119-249. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5452
4. Ожирение в российской популяции - распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю.А. Баланова [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2018. №6. С.123-30. Obesity in the Russian population - prevalence and associations with risk factors of chronic non-communicable diseases / Yu.A. Balanova [et al.] // Russian Journal of Cardiology. 2018. No.6. P.123-30.
5. Распространенность артериальной гипертонии в Республике Саха (Якутия) / И.В. Корнильева [и др.] // Артериальная гипертензия. 2003. №5(9). С. 182-184. DOI:10.18705/1607-419X-2003-9-5-182-184/ Prevalence of arterial hypertension in the Republic of Sakha (Yakutia) / I. V. Kornil'yeva [et al.] // Arterial hypertension. 2003. No.5 (9). P. 182-184. DOI:10.18705/1607-419X-2003-9-5-182-184/
6. Распространенность артериальной гипертензии по данным диспансеризации населения Крайнего Севера / Ю.А. Петрова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. 2016. №3. С. 148. Prevalence of arterial hypertension according to the data of medical examination of the population of the Far North / Yu.A. Petrova [et al.] // Eurasian Cardiological Journal. 2016. No.3. P.148.
7. Распространенность и лечение артериальной гипертензии в коренной сельской популяции Якутии / А.Н. Романова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2019. №3. -С. 6-9. DOI 10.25789/YMJ.2019.67.01 Prevalence and treatment of arterial hypertension in the indigenous rural population of Yakutia / A.N. Romanova [et al.] // Yakut Medical Journal. 2019. No. 3. P. 6-9. DOI 10.25789/YMJ.2019.67.01
8. Kozlov AI. Carbohydrate-related nutritional and genetic risks of obesity for indigenous northerners // Vopr. Pitan. 2019;88(1):5-16. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10001
9. Sofronova SI, Kirillina MP, Nikolaev VM, et al. Ethnic-Related Characteristics of Lipid and Carbohydrate Metabolism in the Indigenous Population of Yakutia // International Journal of Biomedicine. 2020; 10 (1): 58-60. DOI: 10.21103 / Article10 (1) \_OA9
10. Sørensen T, Martinez AR, Jørgensen TS. Epidemiology of Obesity // Handb Exp Pharmacol. 2022:274:3-27. doi: 10.1007/164\_2022\_581.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. No. 33. P. 3021–3104.



## МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Р.Х. Зулкарнеев, Ш.Р. Зулкарнеев, Г.Ф. Корытина,  
И.А. Гибадуллин, А.М. Аззалетдинов, Л.С. Козырева,  
А.И. Гимазова, Н.Ш. Загидуллин

DOI 10.25789/УМЖ.2023.84.06

УДК: 616.24-004

## СЫВОРОТОЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ

Целью исследования было изучение особенностей легочного фиброза (ЛФ) на основе сывороточных биомаркеров у больных с идиопатическим ЛФ (ИЛФ) и COVID-19-ассоциированным фиброзом. Была исследована концентрация в сыворотке биомаркеров CA15-3, LOXL2, TGFBR3 и периостина у пациентов с ИЛФ, с COVID-19-ассоциированным фиброзом легких и в контрольной группе. Нами были выявлены значимые различия между уровнями в плазме LOXL2 в группе ИЛФ и КГ, группы ИЛФ и COVID-19-ассоциированного ЛФ. При ROC-анализе получены значения оптимальных точек разделения групп по уровню LOXL2 и периостина в сыворотке крови, что позволяет дифференцировать разные типы фиброза легких.

**Ключевые слова:** легочный фиброз, ИЛФ, COVID-19, CA15-3, периостин, TGFBR3, LOXL2.

The study of features of pulmonary fibrosis based on serum biomarkers in patients with ILF and COVID-19-associated fibrosis was carried out. Serum concentrations of biomarkers CA15-3, LOXL2, TGFBR3 and periostin in patients with ILF (n=10), COVID-19-associated pulmonary fibrosis and controls were investigated. Significant differences were found between LOXL2 concentrations in the control and ILF groups ( $p=0.003$ ), ILF and COVID-19-associated fibrosis groups ( $p=0.036$ ) and between periostin concentrations in the control and ILF groups ( $p=0.042$ ). ROC analysis revealed the values of the optimal points of group separation by serum LOXL2 and periostin levels. This allows differential diagnosis of different pulmonary fibrosis.

**Keywords:** pulmonary fibrosis, IPF, COVID-19, CA15-3, periostin, TGFBR3, LOXL2.

**Введение.** Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является хроническим прогрессирующим интерстициальным заболеванием лёгких неизвестного происхождения со средней продолжительностью жизни 3-5 лет после установления диагноза. Заболевание сопровождается развитием прогрессирующего лёгочного фиброза (ЛФ), снижением функции легких, слабым ответом на терапию и ранней смертностью [7]. Всего в мире насчитывается около 3 млн больных ИЛФ [9]. По приблизительным оценкам, первичная заболеваемость в Европе составляет от 0,009 до 0,049 на

100 000 населения, в Северной Америке – 0,075-0,093, а уровень общей заболеваемости составляет 0,033-0,251 на 100 000 населения в Европе и 0,24-0,298 в Северной Америке [8].

При воздействии повреждающих факторов окружающей среды (сигаретный дым, вирусы, пыль) или вследствие аутоиммунного процесса при ИЛФ инициируется микроповреждение альвеолярного эпителия. Хотя запускающие механизмы заболевания могут различаться, прогрессирование ЛФ связано с активацией фактора роста, изменением регуляции ряда цитокинов и хемокинов, а также с эпигенетическим перепрограммированием фибробластов и ремоделированием сосудов [5].

Одним из самых неблагоприятных осложнений COVID-19 также является развитие легочного фиброза [15], которое значительно снижает качество жизни и впоследствии может приводить к летальному исходу. При COVID-19 ЛФ также исследуется ряд сывороточных биомаркеров – предикторов его неблагоприятного течения [1-3].

Для своевременного выявления пациентов с ЛФ, а также определения фенотипов заболевания определение сывороточных биомаркеров представляется весьма перспективным. Учитывая общие патогенетические механизмы фиброза, предполагается, что биомаркеры активности заболевания

могут оказаться эффективными для выявления как ИЛФ, так и COVID-19-ассоциированного ЛФ. В качестве потенциальных биомаркеров ЛФ и ответа на антифибротическую терапию рассматриваются SP-D (сурфактантный белок D), MMP-1, MMP-8, KL-6, CRPM-1, CRPM-8, C3M, C1M, 5mC, mH2A1, TOLLIP и MUC5B [1, 10, 19], а также CA15-3, TGFBR3, LOXL2 [16] и периостин и др.

**Целью** исследования было изучение диагностического значения сывороточных биомаркеров LOXL2, периостина, TGFBR3 и CA15-3 у больных с ИЛФ и COVID-19-ассоциированным фиброзом.

**Материалы и методы исследования.** В продольном проспективном нерандомизированном исследовании участвовали 34 пациента: 1-я группа – с ИЛФ (n=10), 2-я – с COVID-19-ассоциированным ЛФ (n=11), 3-я – контрольная (КГ) (n=13). Все пациенты были госпитализированы в отделение пульмонологии или торакальное отделение клиники ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (г. Уфа). Диагноз был установлен на основании клинического обследования, лабораторно-инструментальных исследований, включая компьютерную томографию высокого разрешения, спирометрию и видеоторакоскопическую биопсию легких. В рамках клинико-инструментального обследования были оценены индекс

Башкирский гос. медицин. ун-т МЗ РФ:  
**ЗУЛКАРНЕЕВ Рустэм Халитович** – д.м.н., проф. ORCID ID: 0000-0002-9749-7070, zurustem@mail.ru, **ЗУЛКАРНЕЕВ Шамиль Рустэмович** – студент, ORCID ID: 0000-0001-6522-8530, **КОРЫТИНА Гульназ Фаритовна** – д.б.н., проф., ORCID ID: 0000-0002-1695-5173; гл.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, **ГИБАДУЛЛИН Иршат Асхатович** – аспирант, врач клиники БГМУ, ORCID ID: 0000-0001-9596-7342, **АВЗАЛЕТДИНОВ Артур Марсович** – д.м.н., проф., зав. отд. клиники БГМУ, ORCID ID: 0000-0002-2435-8141; **КОЗЫРЕВА Лилия Сергеевна** – к.м.н., зав. отд. клиники БГМУ, ORCID ID: 0000-0002-5087-393X, **ЗАГИДУЛЛИН Науфаль Шамильевич** – д.м.н., зав. кафедрой БГМУ, ORCID ID: 0000-0003-2386-6707; **ГИМАЗОВА Алия Илнуровна** – врач Гос. Новосибирской обл. клинич. б-цы, ORCID ID: 0000-0002-3954-2216.

массы тела, показатели внешнего дыхания (ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ). Кроме того, для каждой из групп была определена доля курящих пациентов с вычислением индекса курения, а также доля пациентов с различными сопутствующими заболеваниями.

Определение концентрации биомаркеров в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с дальнейшим определением оптической плотности при помощи фотоэлектроколориметра с длиной волны 450 нм. Использовали следующие наборы реактивов: RayBio® Human LOXL2 ELISA Kit (США), RayBio® Human TGF-beta RIII ELISA Kit (США), XEMA® CA15.3 (M12)-ИФА (Россия) и Aviscera Bioscience® HUMAN PEROSTIN/OSF-2 ELISA KIT (США).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» протокол №3 от 21.09.2022. Все пациенты подписывали информированное согласие для участия в исследовании.

Статистический анализ был проведен при помощи программы «STATISTICA» (версия 10.0). Для представления данных использовали методы непараметрической статистики: данные представлены в виде «медиана (интерквартильный размах Q1; Q3)». Для сравнения всех трех групп был применен критерий Краскела-Уоллиса, для парного сравнения групп U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. При определении пороговых значений концентраций биомаркеров для дифференцировки сравниваемых групп использовали ROC-анализ с расчетом чувствительности и специфичности. Также был проведен непараметрический корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена. Уровень  $p<0,05$  считался статистически значимым.

**Результаты и обсуждение.** В табл. 1 представлена клинико-демографическая характеристика пациентов в исследуемых группах, а в табл. 2 – сравнительные результаты определения уровней биомаркеров в сыворотке крови обследуемых. Различия между группами определялись по возрасту (меньше в контроле, 42,0 (33,0; 51,7) лет против 56,5 (51,8; 63,4) и 59,0 (52,5; 63,7) в группах ИЛФ и COVID-19 ЛФ соответственно), и в группе ИЛФ снижались респираторные показатели ЖЕЛ (63,8% (54,3; 88,9)) и ОФВ1 (57,0% (48,1; 93,4)). В группе COVID-19 чаще были пациенты мужского пола по сравнению с группами ИЛФ и кон-

троля (30% против 54,5 и 42,0% соответственно). Достоверных различий между другими параметрами не определялось.

Уровни значимости U-критерия и критерия Краскела-Уоллиса при сравнении концентрации остальных биомаркеров представлены в табл. 3. При анализе полученных результатов с использованием критерия Краскела-

Уоллиса значимые различия между всеми тремя группами были выявлены для LOXL2 ( $p=0,015$ ). Также были обнаружены достоверные различия уровня LOXL2 при парном сравнении групп ИЛФ и КГ ( $p=0,003$ ), групп ИЛФ и COVID-19-ассоциированного ЛФ ( $p=0,036$ ). Также различия были найдены для периостина при парном сравнении групп ИЛФ и КГ ( $p=0,042$ ).

Таблица 1

## Клинико-демографическая характеристика пациентов

Наименование		ИЛФ	COVID-19 ЛФ	Контроль
(n)		10	11	13
Возраст, лет		56,5 (51,8; 63,4)	59,0 (52,5; 63,7)	42,0 (33,0; 51,7)
Пол, n (%)	М	3 (30,0)	6 (54,5)	4 (30,8)
	Ж	7 (70,0)	5 (55,5)	9 (69,2)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		28,6 (24,9; 29,5)	28,4 (24,6; 34,2)	28,4 (24,6; 34,2)
Курение, n (%)	Да	1 (10,0)	6 (54,5)	4 (30,77)
	Нет	9 (90,0)	5 (55,5)	9 (69,23)
ЖЕЛ, % должн.		63,8 (54,3; 88,9)	85,74 (66,6; 92,6)	81,1 (52,0; 87,6)
ОФВ <sub>1</sub> , % должн.		57,0 (48,1; 93,4)	83,2 (73,2; 91,2)	86,97 (66,3; 94,1)
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, % должн.		104,7 (86,9; 114,1)	105,3 (94,5; 115,1)	100,7 (87,9; 108,3)
СД 2 типа, n (%)		1 (10,0)	0	0
АГ, n (%)		2 (20,0)	3 (27,3)	0

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ЖЕЛ – жизненная ёмкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за одну секунду, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ – индекс Тиффно, СД 2 типа – сахарный диабет 2-го типа, АГ – артериальная гипертензия.

Таблица 2

## Уровни биомаркеров в изучаемых группах

Наименование	ИЛФ	COVID-19 ЛФ	Контроль
Периостин (нг/мл)	10,9 (6,6; 18,3)	6,9 (5,1; 13,1)	6,9 (4,1; 9,9)
CA 15-3 (Ед/мл)	3,6 (2,7; 6,1)	4,1 (3,1; 5,5)	3,3 (1,9; 5,0)
LOXL2 (пг/мл)	49,9 (23,4; 84,7)	13,8 (13,1; 62,2)	15,2 (12,6; 23,4)
TGFBR3 (нг/мл)	389,3 (330,5; 682,4)	472,1 (291,0; 859,6)	379,6 (223,9; 675,7)

Таблица 3

## Уровни значимости р критерия Краскела-Уоллиса и U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни при сравнении уровней биомаркеров в изучаемых группах

Наименование	Критерий Краскела-Уоллиса	U-критерий ИЛФ и контроль	U-критерий COVID-19 ЛФ и контроль	U-критерий ИЛФ и COVID-19 ЛФ
LOXL2	<b>0,015</b>	<b>0,003</b>	0,955	<b>0,036</b>
Периостин	0,145	<b>0,042</b>	0,631	0,512
TGFbR3	0,638	0,557	0,303	0,756
CA15-3	0,443	0,468	0,228	0,605

Для групп с достоверно различными уровнями биомаркеров был проведен ROC-анализ. При разделении группы ИЛФ с контролем по уровню LOXL2 (рис. 1) площадь под ROC-кривой AUC=0,854 (95% ДИ 0,693-1,0,  $p<0,0001$ ). Оптимальной точкой отсечения группы по уровню LOXL2 составила 20,6 пг/мл (чувствительность 80,0% и специфичность 76,9%). При разделении группы ИЛФ с группой COVID-19-ассоциированным ЛФ (рис.2) по уровню LOXL2 площадь под ROC-кривой AUC была 0,773 (95% ДИ 0,556-0,989,  $p=0,014$ ). Оптимальной точкой разделения групп по уровню LOXL2 было значение 14,0 пг/мл (99,0% и 63,6%). При разделении группы ИЛФ с контрольной группой по уровню периостина (рис.3) AUC оказалось равной 0,692 (95% ДИ 0,469-0,916,  $p=0,092$ ). Оптимальная точка отсечения между группами по уровню периостина была 11,1 нг/мл (чувствительность 50,0% и специфичность 84,6%).

Также были рассчитаны коэффициенты ранговой корреляции Спирмена для уровней биомаркеров в объединенной группе обследуемых. Значимая положительная корреляция была обнаружена между концентрациями LOXL2 и периостином ( $rs=0,51$ ; 95% ДИ 0,20-0,73,  $p=0,002$ ), TGFBR3 и CA15-3 ( $rs=0,35$ ; 95% ДИ 0,0-0,62,  $p=0,044$ ), CA15-3 и периостином ( $rs=0,38$ ; 95% ДИ 0,04-0,65,  $p=0,025$ ).

Особенностью данного исследования является сравнительный анализ диагностической ценности четырех актуальных биомаркеров легочного фиброза – LOXL2, периостина, TGFB3, CA15-3, в двух группах пациентов с различными заболеваниями – ИЛФ и COVID-19-ассоциированным ЛФ. Несмотря на сравнительно небольшую численность групп, обнаружены значимые межгрупповые различия и корреляции уровней исследованных биомаркеров. Наибольшую диагностическую значимость показал биомаркер LOXL2, что, вероятно, связано с его выдающейся ролью в образовании фибротической ткани. LOXL2 – лизилоксидазоподобный белок 2 производит поперечную шивку волокон коллагена, активацию фибробластов [11], способствует синтезу и накоплению коллагена, укреплению межклеточного матрикса. Ранее у больных с ИЛФ была выявлена повышенная экспрессия гена LOXL2 по сравнению с контрольной группой [12]. Повышение уровня LOXL2 фиксируется при ИЛФ [3, 13] и при фиброзах других локализаций – фиброзе печени,

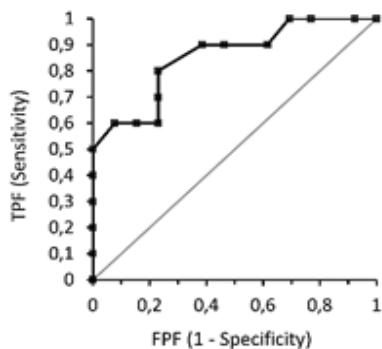


Рис. 1. ROC-анализ величин LOXL2 для разделения группы ИЛФ и контрольной группы.

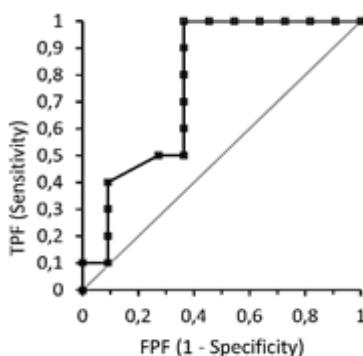


Рис. 2. ROC-анализ величин LOXL2 для разделения группы ИЛФ и группы COVID-19-ассоциированного ЛФ.

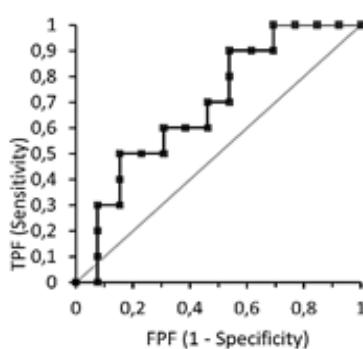


Рис. 3. ROC-анализ величин периостина для разделения группы ИЛФ и контрольной группы.

фиброзе сердца [11]. Концентрация LOXL2 в сыворотке более 700 пг/мл была ассоциирована с более высокими рисками прогрессирования ИЛФ [3]. Результаты нашего исследования, где наиболее высокие уровни LOXL2 были обнаружены у пациентов с ИЛФ, характеризующимся агрессивным развитием фиброза легких, согласуются с приведенными данными других исследований. В то же время существенно меньшие уровни LOXL2 при COVID-19-ассоциированном ЛФ, вероятно, отражают менее злокачественный

характер фибротического процесса у данной группы пациентов.

В нашем исследовании периостин также подтвердил свою диагностическую значимость в качестве биомаркера легочного фиброза. Повышение уровня его экспрессии наблюдается при воспалении, следствием чего являются ремоделирование и фиброз легочной ткани при ИЛФ, ХОБЛ, бронхиальной астме и раке легких [14]. Мономерный периостин, по данным [2], является одним из самых чувствительных и специфичных маркеров ИЛФ (площадь под кривой AUC=0,958). При концентрации 11,2 нг/мл чувствительность и специфичность составили соответственно 90,0 и 91,2%. В случае с общим периостином при установлении точки отсечения на уровне 77 нг/мл AUC= 0,843, чувствительность и специфичность – 73,3% и 79,6% [2], что превосходит аналогичные показатели других важных биомаркеров легочного фиброза SP-D и KL-6 [20]. Увеличение сывороточной концентрации периостина более 117 мкг/мл было ассоциировано с прогрессированием ИЛФ [3], ухудшением показателей ЖЕЛ и диффузионной способности легких  $DL_{CO}$  в течение полугода [6].

Несмотря на то, что два других биомаркера TGFBR3 и CA15-3 в нашем исследовании по ряду причин не показали диагностической значимости, они остаются весьма перспективными для диагностики легочного фиброза и оценки других сопутствующих ему процессов, в частности апоптоза. TGFBR3 – рецептор трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$  третьего типа. Ингибиция TGFBR3 усугубляет развитие легочного фиброза [10]. При определенных условиях TGFBR связывает TGF- $\beta$  [19], что приводит к снижению синтеза актина гладкомышечной ткани- $\alpha$  (SMA- $\alpha$ ), фибронектина, коллагена I типа за счет ингибирования SMAD2/3, PI3K/Akt и MAPK сигнальных путей TGF- $\beta$  [1].

CA15-3 – раковый антиген, наиболее активно экспрессирующийся при раке молочной железы [4]. Тем не менее повышение концентрации CA15-3 наблюдается и при ИЛФ [6]. По данным d'Alessandro M. et al., плазменная концентрация CA15-3 при ИЛФ более чем в 5 раз превышала уровень контроля [18]. В другом исследовании определение уровня CA15-3 позволило дифференцировать пациентов с различными видами легочного фиброза [17].

Обнаруженные корреляционные взаимосвязи между исследованными биомаркерами отражают их не-

посредственное и опосредованное участие в качестве звеньев сложных сигнальных путей, задействованных в процессе фиброзирования легких [5]. На этом основании биомаркеры легочного фиброза рассматриваются не только как важные диагностические и прогностические критерии, но и как мишени для высокоэффективной таргетной терапии этого процесса [12-14].

**Выводы.** Были выявлены существенно повышенные уровни биомаркеров LOXL2 и периостина при ИЛФ в сравнении как с контролем, так и COVID-19-ассоциированным легочным фиброзом. Установлены оптимальные точки разделения групп ИЛФ и COVID-19-ассоциированного ЛФ, групп ИЛФ и КГ по уровню LOXL2 20,6 пг/мл и 14,0 пг/мл соответственно. Аналогично для периостина точка разделения групп ИЛФ и контроля имела величину 11,1 нг/мл. В объединенной группе пациентов концентрации периостина и CA15-3, периостина и LOXL2, TGFBR3 и CA15-3 положительно коррелировали между собой. Необходимы дальнейшие исследования концентрации в плазме данных биомаркеров у больных с ИЛФ и COVID-19-ассоциированным ЛФ, что в перспективе позволит увеличить эффективность диагностики и прогноза легочного фиброза различной этиологии для определения оптимальной тактики лечения.

Исследование было выполнено при поддержке гранта РНФ, договор № 22-25-00019 от 16.12.2021 г.

## Литература

1. Анаев Э.Х. Биомаркеры идиопатического легочного фиброза // Практическая пульмонология. 2016. №4. С. 24-30.
2. Анаев Е.Н. Biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis // Practical Pulmonology. 2016; 4: 24-30.
3. Ability of Periostin as a New Biomarker of Idiopathic Pulmonary Fibrosis / I. Okamoto [et al.] // MPeriostin. 2019: 79–87. DOI:10.1007/978-981-13-6657-4\_9
4. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis / Guiot J. [et al.] // Lung. 2017; 195(3): 273–280. DOI:10.1007/s00408-017-9993-5
5. Combined detection of CA15-3, CEA, and SF in serum and tissue of canine mammary gland tumor patients / Fan Y. [et al.] // Sci Rep. 2021; 11(1): 6651. DOI: 10.1038/s41598-021-85029-4.
6. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis / Chanda D. [et al.] // Mol. Aspects Med. 2018; 65:56-69. DOI:10.1016/j.mam.2018.08.004
7. Existing and emerging biomarkers for disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis / Inchingolo R. [et al.] // Expert Review of Respiratory Medicine. 2018: 1–13. DOI:10.1080/017476348.2019.1553620
8. Genetic and non-genetic risk factors of idiopathic pulmonary fibrosis: A review / Zukkarneev S.R. [et al.] // Global Transl Med. 2022; 1(2): 107. DOI: 10.36922/gtm.v1i2.107
9. Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis / Maher T.M. [et al.] // Respir Res. 2021; 22(1): 197. DOI: 10.1186/s12931-021-01791-z.
10. Inhibition of type III TGF- $\beta$  receptor aggravates lung fibrotic process / Ahn J.Y. [et al.] // Biomed Pharmacother. 2010; 64(7): 472-6. DOI: 10.1016/j.biopha.2010.01.006.
11. Linking LOXL2 to Cardiac Interstitial Fibrosis / Erasmus M. [et al.] // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21(16). P. 5913. DOI:10.3390/ijms21165913
12. LOX/LOXL in pulmonary fibrosis: potential therapeutic targets / Chen L. [et al.] // Journal of Drug Targeting. 2018; 1–23. DOI:10.1080/1061186x.2018.1550649
13. LOXL2—A new target in antifibrogenic therapy? / Puente A. [et al.] // Int J Mol Sci. 2019;20(7): 1634. DOI: 10.3390/ijms20071634.
14. Periostin: A Potential Biomarker and Therapeutic Target in Pulmonary Diseases / Alzobaidi N. [et al.] // J Pharm Pharm Sci. 2022; 25:137-148. DOI: 10.18433/jpps32306.
15. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan / Li Y. [et al.] // China Histopathology. 2021; 78(4): 542–555. DOI:10.1111/his.14249.
16. Proteomics in idiopathic pulmonary fibrosis: the quest for biomarkers / Khan T. [et al.] // Mol. Omics. 2021; 17(1): 43-58. DOI: 10.1039/d0mo00108b.
17. Serum CA 15-3 is increased in pulmonary fibrosis / Ricci A. [et al.] // Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2009; 26(1): 54-63.
18. Systematic Review and Metanalysis of Oncomarkers in IPF Patients and Serial Changes of Oncomarkers in a Prospective Italian Real-Life Case Series / d'Alessandro M. [et al.] // Cancers (Basel). 2021; 13(3): 539. DOI: 10.3390/cancers13030539.
19. TGF- $\beta$  receptors: In and beyond TGF- $\beta$  signaling / Vander Ark A., Cao J., Li X. // Cellular Signalling. 2018; 52:112–120. DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.09.002
20. The usefulness of monomeric periostin as a biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis / Ohta S. [et al.] // PLoS. One. 2017; 12(3): e0174547. DOI: 10.1371/journal.pone.0174547



В.В. Шкарин, Д.В. Михальченко, И.В. Фомин,  
Д.С. Дмитриенко, А.Д. Михальченко

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЕРТИКАЛЬНЫХ ЛИНИЙ БОКОВЫХ ТЕЛЕРЕНТГЕНОГРАММ ГОЛОВЫ

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.07

УДК 616.314-089.23

Изучено диагностическое значение вертикальных линий боковых телерентгенограмм при анализе гнатического отдела лица и положения передних зубов. Результат анализа рентгенограмм с мезотрусионным типом зубных дуг показал, что в большинстве случаев передняя альвеолярная вертикаль, пересекая точку простион, проходила через режущий край верхнего медиального резца, а межрезцовая контактная точка располагалась посередине, между передней и задней альвеолярными линиями. Независимо от типологических особенностей зубных дуг при физиологической окклюзии отмечалось равенство вертикальных размеров, которое анализировали по пяти линиям, проходившим перпендикулярно к исследуемым диагностическим вертикалям лица. Верхняя горизонтальная линия проходила вблизи апикального базиса верхней челюсти, а нижняя – через точку, определяющую положение апикального базиса нижней челюсти.

Использование предложенных вертикальных диагностических линий позволяет проводить сравнительный анализ зубных дуг различного трусионного типа, оценивать соразмерность частей гнатического отдела лица и может быть полезно для диагностики аномалий прикуса в различных направлениях, включая вертикальные формы окклюзии и дизокклюзии.

**Ключевые слова:** телерентгенограмма, физиологический прикус, патологическая прорузыя, ретрузия резцов, аномалии окклюзии.

The diagnostic value of vertical lines of lateral telerentgenography was studied when analyzing the gnathic part of the face and the position of the front teeth. The result of the analysis of radiographs with a mesotrusion type of dental arches showed that in most cases the anterior alveolar vertical, crossing the prostion point (Pr), passed through the cutting edge of the upper medial incisor, and the interstitial contact point was located in the middle, between the anterior and posterior alveolar lines. Regardless of the typological features of the dental arches in physiological occlusion, equality of vertical dimensions was noted, which was analyzed along five lines that passed perpendicular to the studied diagnostic verticals of the face. The upper horizontal line passed near the apical base of the upper jaw (point "A"), and the lower - through the point "B", which determines the position of the apical base of the lower jaw.

The use of the proposed vertical diagnostic lines allows for a comparative analysis of dental arches of various trusion types, to assess the proportionality of parts of the gnathic section of the face and can be useful for diagnosing malocclusion in various directions, including vertical forms of occlusion and disocclusion.

**Keywords:** tele radiograph; physiological bite; pathological protrusion and retrusion of the incisors; occlusion anomalies.

**Введение.** Внедрение современных технологий и оборудования позволяет шире использовать комплекс диагностических мероприятий в практической стоматологии не только для оценки прогнозирования риска основной стоматологической патологии, но и для выявления сопутствующих соматических заболеваний. В частности, отмечены особенности патологии ротовой полости при наличии сахарного

диабета [1]. В данной работе представлены современные методы клинических и лабораторных исследований, включая рентгенологические.

Одним из объективных современных методов рентгенологического исследования является конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) с прикладными компьютерными программами для анализа результатов [9]. Однако, несмотря на многоплановость и достоверность данного метода, существуют некоторые ограничения для его повседневного использования, связанные с материальными затратами пациентов. Наряду с КЛКТ, широкое применение в клинике ортодонтии и ортопедической стоматологии получил метод телерентгенографии с многочисленными авторскими методиками анализа [15]. В данном исследовании специалисты отметили особенности морфометрии с использованием горизонтальных и вертикальных линий с измерением углов между ними. Из вертикальных линий выделены линии Дрейфуса, Кантаровича и Симона, что позволяло рассматривать профиль лица с учётом рекомендаций Шварца. Кроме того, отмечены типологи-

ческие особенности зубочелюстных дуг. В свою очередь, типы зубных дуг, в частности их прорузионные и ретрузионные варианты оказывают влияние на морфологию костных структур нижнечелюстного сочленения [6, 17, 19]. Специалисты отмечают особенности гнатической части лица у людей с врожденной патологией, в частности с расщелиной губы и нёба [3, 18].

Учитывая размеры головы и лица, предложены методы одонтометрии [10]. В данном исследовании авторы определили зависимость суммы ширины коронок четырёх резцов верхней арки от межскулового расстояния, измеряемого между точками «зигион». Проведен всесторонний анализ морфологических диссертационных исследований стоматологического статуса в норме и при патологии, с учётом гендерных различий и периодов онтогенеза [8, 16]. В работах представлены многоплановые сведения о форме и размерах анатомических структур крацио-фациального комплекса. Приведён сопоставительный анализ зубных параметров дуг различного типа в трансверсальном, диагональном и сагиттальном направлении [4]. Ис-

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»: ШКАРИН Владимир Вячеславович – д.м.н., зав. кафедрой ИНМФО, post@volgmed.ru/ ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7158-0282>, МИХАЛЬЧЕНКО Дмитрий Валерьевич – д.м.н., зав. кафедрой, post@volgmed.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7158-0282>, ДМИТРИЕНКО Дмитрий Сергеевич – д.м.н., проф. ИНМФО, s.v.dmitrienko@pmmedpharm.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9555-6612>, МИХАЛЬЧЕНКО Алексей Дмитриевич – аспирант, post@volgmed.ru/ ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7158-0282>.

ФОМИН Игорь Викторович – к.м.н., доцент Первого Московского гос. мед. ун-та им. И.М. Сеченова, г. Москва, fomini@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5228-5816>.

следователи обращают внимание на расположение зубов в зубочелюстных сегментах, отмечая расположение апикальной части корня относительно компактной и губчатой костей [2]. Наибольшая вариабельность, по мнению авторов, наблюдается в группе резцов [7]. Особое внимание в данном исследовании уделяется позиции резцов в передне-заднем направлении.

На основании анализа соразмерности параметров лица и зубных дуг предложены алгоритмы диагностики и лечения пациентов с окклюзионной патологией, в том числе и при наличии дефектов в зубных рядах [5]. Полученные при морфометрии сведения, как правило, определяют задачи врача ортодонта при проведении лечебных и диспансерных мероприятий [12]. Многочисленные сведения касаются оптимизации методов определения высоты прикуса, особенно у людей с аномалиями по вертикали [11]. На этом принципе предложены методы диагностики и лечения пациентов различного возраста с дефектами зубных дуг, включая полную адентию [14]. Кроме того, использование современных методов диагностики и определения особенностей физиологической окклюзии является показателем эффективности лечебно-профилактических мероприятий [13].

Анализ литературных источников показал, что в настоящее время требуется проведение дополнительных исследований, направленных на разработку и внедрение современных методов диагностики рентгенограмм, что легло в основу цели и направления работы.

**Цель исследования:** определить диагностическое значение вертикальных линий боковых рентгенограмм при анализе гнатической части лица и положения передних зубов.

**Материал и методы исследования.** Пилотное ретроспективное исследование проводилось по кафедральным материалам ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России. Исследование включало проведение анализа 74 рентгенограмм в боковой проекции как при физиологической норме, так и при различных вариантах аномальной окклюзии. В ходе исследования использовались общепринятые ориентиры, позволяющие провести плоскость основания черепа по Шварцу, путем

соединения точки, расположенной на середине входа в турецкое седло (Se) с носовой точкой на кости (N). Для построения линии Дрейфуса использовали кожную точку на переносице (n), через которую к плоскости основания черепа проводили перпендикуляр. Кроме того, проводили диагностические вертикали (рис. 1).

Основную вертикалую проводили через кожную точку назион (n) и субназальную точку (sn). В ходе исследования анализировали расположение назально-субназальной линии с линией Дрейфуса. Параллельно назально-субназальной линии проводили линии через переднюю верхнюю альвеолярную точку простион (Pr) и переднюю нижнюю точку инфрадентале (Id). Оценивали положение режущего края резцов относительно вертикальных диагностических линий и положение контактной точки между верхними и нижними резцами. Для оценки вертикальных размеров гнатической части лица перпендикулярно к диагностическим вертикалам проводили пять линий. Верхняя линия отходила от субназальной точки (sn), ниже её располагалась альвеолярная линия от точки простион (Pr), третья линия проходила через точку смыкания губ. Нижняя альвеолярная линия проходила через точку инфрадентале (Id), а пятая линия проходила через кожную супраментальную точку (sm).

Третионный тип зубных дуг оценивали по межрезцовому углу, который при мезотретии варьировал от 125 до 1350. Увеличение угла характеризовало ретретионный тип, а уменьшение – претретионный вариант зубных дуг. Проводили визуальный анализ расположения анатомических деталей гнатической части лица без морфометрического анализа, что не требовало

статистического анализа результатов исследования.

**Результаты и обсуждение.** В результате проведенного исследования обратили внимание на то, что линия Дрейфуса зачастую не совпадала с назально-субназальной вертикалой и её использование может быть полезно для определения профилей лица по Шварцу, с учетом расположения субназального ориентира, который располагался впереди, позади или на линии Дрейфуса. В связи с этим считаем более рациональным при анализе лицевых признаков и в особенности гнатической части лица использовать предложенные диагностические вертикали.

Телерентгенограммы с физиологической окклюзией имели группы. К первой группе относились снимки, на которых межрезцовый угол соответствовал мезотретионному варианту. Во второй группе преобладал претретионный вариант резцов, а в третьей – резцы смыкались по ретретионному типу, соответствующему признакам физиологического прикуса. Результат визуального анализа рентгенограмм с мезотретионным типом зубных дуг показал, что в большинстве случаев передняя альвеолярная вертикалль, пересекая точку простион (Pr), проходила практически через режущий край верхнего медиального резца, а межрезцовая контактная точка располагалась посередине, между передней и задней альвеолярными линиями.

На рентгенограммах с претретионным типом зубных дуг было отмечено, что в большинстве случаев передняя альвеолярная вертикалль, пересекая точку простион (Pr), пересекала и режущий край верхнего медиального резца, который, как правило, располагался впереди указанной линии. Меж-

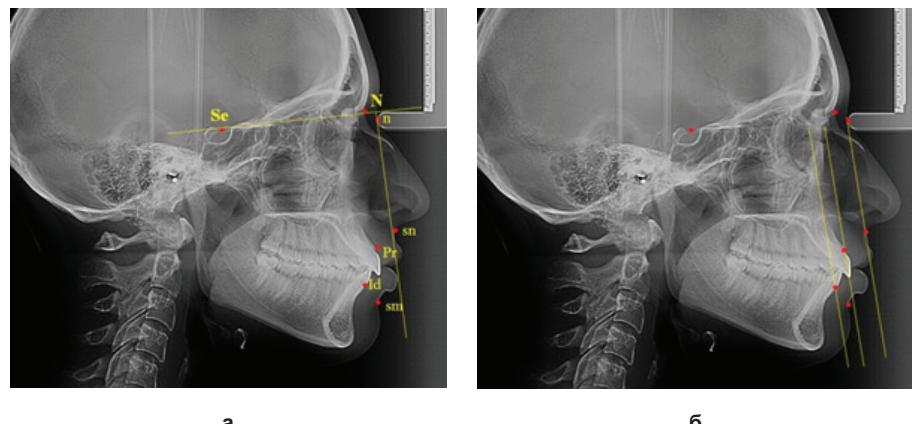


Рис. 1. Основные точечные ориентиры с линией Дрейфуса (а) и диагностические вертикали (б) на ТРГ в боковой проекции

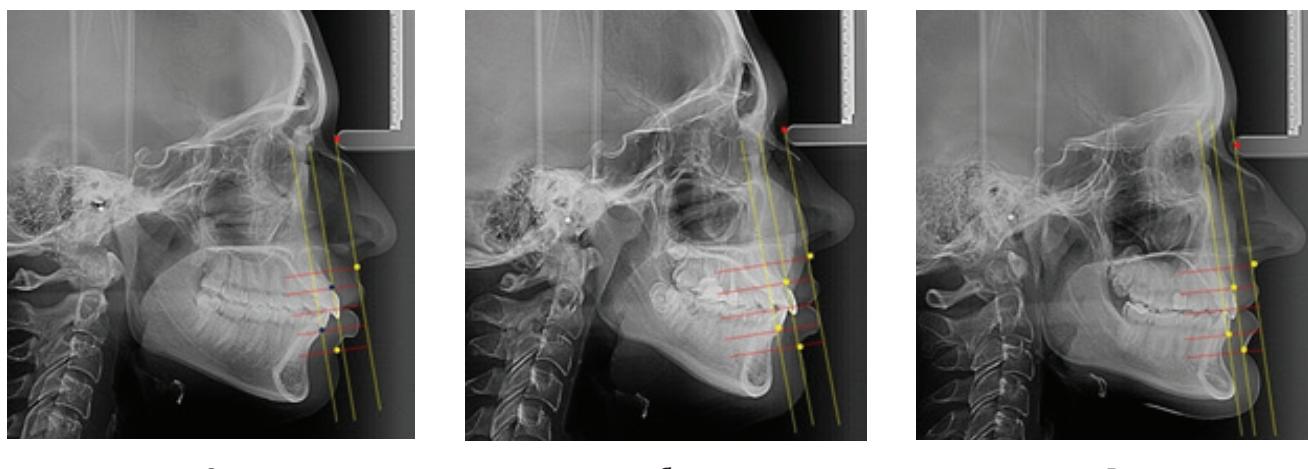


Рис. 2. Расположение диагностических вертикалей при мезогнатии (а), прорезии (б) и ретрорезии (в) резцов при физиологической окклюзии

резцовая контактная точка была смещена от центра в сторону передней альвеолярной линии.

При исследовании телерентгенограмм с ретрорезионным типом зубных дуг было отмечено, что в большинстве случаев передняя альвеолярная вертикаль, пересекая точку простион (Pr), не доходила до режущего края верхнего медиального резца, который, как правило, располагался позади указанной линии. Межрезцовая контактная точка была смещена от центра в сторону задней альвеолярной линии, иногда даже касаясь её (рис. 2).

Независимо от типологических особенностей зубных дуг при физиологической окклюзии отмечалось равенство вертикальных размеров, которое анализировали по пяти линиям, проходившим перпендикулярно к исследуемым диагностическим вертикалям лица. Верхняя горизонтальная линия проходила вблизи апикального базиса верхней челюсти (точка «А»), а нижняя – через точку «В», определяющую положение апикального базиса нижней челюсти.

Обращает на себя внимание, что линия, проходящая через точку смыкания губ, делила межапикальное расстояние практически на две равные половины и соответствовала расположению межрезцовой контактной точки. В то же время линии, проходящие через альвеолярные точки, делили пополам верхнюю и нижнюю апикально-окклюзионные части.

Таким образом, использование предложенных вертикальных диагностических линий позволяет проводить сравнительный анализ зубных дуг различного трационного типа, оценивать соразмерность частей гнатического отдела лица и может быть полезно

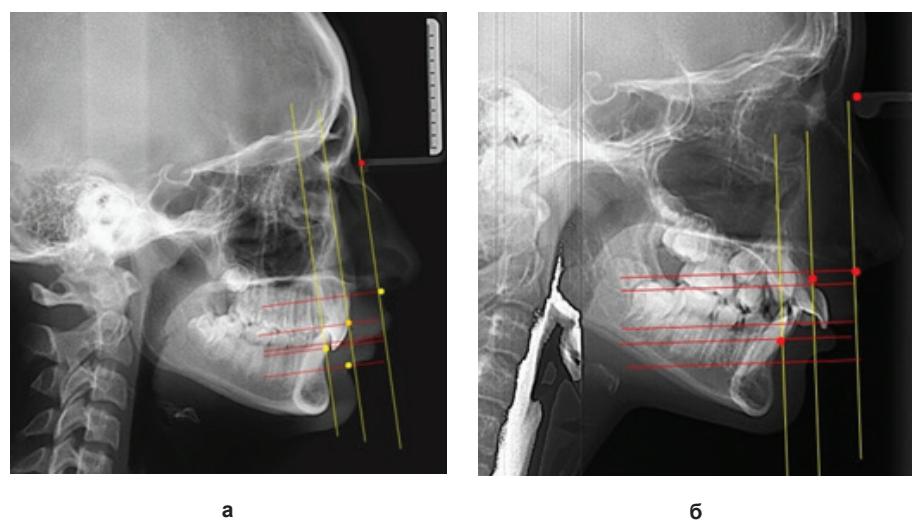


Рис. 3. Расположение резцов относительно диагностических вертикалей при глубоком прикусе в сочетании с патологической ретрорезией (а) и патологической прорезией (б) передних зубов на фрагментах ТРГ

для диагностики аномалий прикуса в различных направлениях, включая вертикальные формы окклюзии и дисокклюзии.

При анализе аномальных форм расположения передних зубов нами были распределены телерентгенограммы на две группы. В первой группе были признаки патологической ретрорезии зубов, а во второй – патологической прорезии резцов. Как в первом, так и во втором варианте изменение положения резцов, как правило, сочеталось со снижением высоты прикуса, что визуально определялось и на фрагментах гнатического отдела лица исследуемых телерентгенограмм (рис. 3).

При всех вариантах патологической ретрорезии резцов режущий край медиальных резцов существенно отклонялся кзади от передней альвеолярной линии и даже доходил до задней аль-

веолярной вертикали. Для вариантов патологической прорезии резцов режущий край медиальных резцов существенно отклонялся кпереди от передней альвеолярной линии. Положение нижних резцов было вариабельным и зависело от их прорезионного или ретрорезионного положения, несмотря на прорезию верхних резцов. Обращает на себя внимание неравенство частей гнатического отдела лица. Положение губной линии не соответствовало расположению окклюзионной линии, и контактная точка резцов, как правило, располагалась выше указанного ориентира. В целом, использование предложенных диагностических вертикалей может быть полезным для диагностики аномалий зубных дуг и прикуса в целом.

**Заключение.** Предложено построение диагностических вертикальных

линий на боковой телерентгенограмме, в основе которых лежит основная назально-субназальная вертикаль, параллельно которой проходят передняя и задняя альвеолярные вертикали. Назально-субназальная вертикаль служит для построения перпендикулярных горизонталей, проходящих через общепринятые в клинической стоматологии ориентиры. Данный метод исследования может быть использован при определении высоты прикуса, как в норме, так и при патологии в ортопедической стоматологии и ортодонтии.

## Литература

- Быков И.М., Давыдов Б.Н., Ивченко Л.Г. Современные возможности клинико-лабораторных, рентгенологических исследований в доклинической диагностике и прогнозировании риска заболеваний пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа (Часть I) // Пародонтология. 2018. Т.23. № 3 (88). С. 4-11. DOI: 10.25636/PMP.1.2018.3.1
- Bykov I.M., Davydov B.N., Ivchenko L.G. Modern possibilities of clinical, laboratory, X-ray studies in preclinical diagnosis and prediction of the risk of periodontal disease in children with diabetes mellitus of the first type (Part I) // Periodontology.2018. Vol.23. No. 3 (88). P. 4-11. DOI: 10.25636/PMP.1.2018.3.1
- Воробьев А.А., Ефимова Е.Ю. Зубочелюстные сегменты в структуре краинофациального комплекса. М.: Медицинская книга, 2010. 136 с.
- Vorobyov A.A., Efimova E.Y. Dentoalveolar segments in the structure of the craniofacial complex. Moscow: Medicinskaya kniga, 2010. P. 136.
3. Давыдов Б.Н., Порфириадис М.П., Коробкеев А.А. Антропометрические особенности челюстно-лицевой области у детей с врожденной патологией в периоде прикуса молочных зубов // Стоматология детского возраста и профилактика. 2018. Т.17, № 2 (65). С. 5-12.
- Davydov B.N., Porfiriadis M.P., Korobkeev A.A. Anthropometric features of the maxillofacial region in children with congenital pathology in the period of occlusion of milk teeth // Pediatric dentistry and prevention. 2018. Vol. 17. No. 2 (65). P. 5-12.
4. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Орфанова Ж.С. Сопоставительный анализ морфометрических параметров зубочелюстных дуг при различных вариантах их формы // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. № 2 (151). С. 59-65.
- Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Orfanova Zh.S. Comparative analysis of morphometric parameters of dentoalveolar arches in various variants of their shape // Kuban Scientific Medical Bulletin. 2015. No. 2 (151). P. 59-65.
5. Зеленский В.А., Шкарин В.В. Алгоритм определения соответствия типов лица анатомическим вариантам зубных дуг при диагностике и лечении ортодонтических больных // Современная ортопедическая стоматология. 2017. № 28. С. 62-65.
- Zelensky V.A., Shkarin V.V. Algorithm for determining the correspondence of face types to anatomical variants of dental arches in the diagnosis and treatment of orthodontic patients // Modern orthopedic dentistry. 2017. No. 28. P. 62-65.
6. Коробкеев А.А., Коробкеева Я.А., Гринин В.М. Анатомо-топографические особенности височно-нижнечелюстных суставов при различных типах нижнечелюстных дуг // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т.14, № 2. С. 363-367. DOI - <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14089> (In Russ.).
- Korobkeev A.A., Korobkeeva Y.A., Grinin V.M. Anatomical and topographic features of temporomandibular joints in various types of mandibular arches // Medical Bulletin of the North Caucasus. 2019. Vol.14. No. 2. P. 363-367. DOI - <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14089> (In Russ.).
7. Краюшкин А.И., Ефимова Е.Ю. Топографоанатомические особенности строения костной ткани резцово-нижнечелюстных сегментов // Стоматология. 2007. Т. 86, № 6. С. 10-12.
- Krayushkin A.I., Efimova E.Y. Topographic anatomical features of the structure of bone tissue of incisor-mandibular segments // Dentistry. 2007. Vol. 86. No.6. P. 10-12.
8. Краюшкин А.И., Перепелкин А.И., Вологина М.В., Дмитриенко Д.С. Очерки сто-матологической анатомии. Волгоград: изд-во ВолГГМУ, 2017. 312 с.
- Krayushkin A.I., Perepelkin A.I., Vologina M.V., Dmitrienko D.S. Essays on dental anatomy. Volgograd, izdatelstvo VolgGU, 2017. P. 312.
9. Краюшкин А.И., Perepelkin A.I., Vologina M.V., Dmitrienko D.S. Essays on dental anatomy. Volgograd, izdatelstvo VolgGU, 2017. P. 312.
9. Краюшкин А.И., Perepelkin A.I., Vologina M.V., Dmitrienko D.S. Essays on dental anatomy. Volgograd, izdatelstvo VolgGU, 2017. P. 312.
10. Филимонова Е.В., Чижикова Т.С., Климова Н.Н. Способ оценки размеров зубов по индивидуальным параметрам лица. Патент на изобретение RUS 2402265. 27.10. 2010: заявка: № 2009109899/14: заявл. 18.03.2009.
- Filimonova E.V., Chizhikova T.S., Klimova N.N. A method for estimating the size of teeth according to individual facial parameters. Patent for invention RUS 2402265. 27.10. 2010: zayavka: No. 2009109899/14: zayavl. 18.03.2009.
11. Фищев С.Б., Коробкеев А.А., Ведешина Э.Г. Оптимизация современных методов диагностики и лечения пациентов с различными формами снижения высоты нижнего отдела лица. Ставрополь, 2015. 260 с.
- Fishchev S.B., Korobkeev A.A., Vedeshina E.G. Optimization of modern methods of diagnosis and treatment of patients with various forms of lowering the height of the lower face. Stavropol, 2015. P. 260.
12. Чижикова Т.С., Климова Н.Н., Дмитриенко Д.С. Основные задачи врача ортодонта при диспансеризации студентов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2011. № 6. С. 108.
- Chizhikova T.S., Klimova N.N., Dmitrienko D.S. The main tasks of an orthodontist during the medical examination of students // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2011. No. 6. P. 108.
13. Чижикова Т.С., Юсупов Р.Д. Эффективность лечения студентов с аномалиями и деформациями при осуществлении плановой диспансеризации // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 9-3-2. С. 210-213.
- Chizhikova T.S., Yusupov R.D. Effectiveness of treatment of students with anomalies and deformities in the implementation of planned medical examination // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2016. No. 9-3-2. P. 210-213.
14. Dmitrienko S.V., Domenyuk D.A., Vedeshina E.G. Efficiency evaluation for integrated approach to choice of orthodontic and prosthetic treatments in patients with reduced gnathic region // Archiv EuroMedica. 2015. Vol.5. No. 2. P. 6-12.
15. Domenyuk D.A., Porfyriadis M.P. Major teloranthengram indicators in people with various growth types of facial area // Archiv EuroMedica. 2018. V. 8. No. 1. P. 19-24. doi: 10.35630/2199-885X2018/8/1/19.
16. Fischev S.B., Puzdyryova M.N., Kondratyuk A.A. Morphological features of dentofacial area in peoples with dental arch issues combined with occlusion anomalies // Archiv EuroMedica. 2019. T. 9. No. 1. P. 162-163. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2019/9/1/162>.
17. Kharatyan Yu., Domenyuk D.A., Domenyuk S.D. Structural arrangement of the temporomandibular joint in view of the constitutional anatomy // Archiv EuroMedica. 2020. Vol. 10. No. 1. P. 128-138. DOI: 10.35630/2199-885X/2020/10/37
18. Porfiriadis M.P., Domenyuk D.A., Budaychiv G.M-A. Dentoalveolar specifics in children with cleft palate during primary occlusion period // Archiv EuroMedica, 2018. Vol.8. No. 1. P. 33-34.
19. Tefova K., Dmitrienko T.D., Domenyuk S.D., Kondratyeva T. Modern X-ray diagnostics potential in studying morphological features of the temporal bone mandibular fossa // Archiv EuroMedica, 2020. Vol.10. No 1. P. 118-127. DOI: 10.35630/2199-885X/2020/10/36

О.А. Сенькевич, З.А. Плотоненко, В.П. Молочный,  
М.Н. Перцев

## НЕКОТОРЫЕ КРИТЕРИИ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НОВОРОЖДЁННЫХ ПРИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.08

УДК 618.3:611.1-053.31

Проанализированы результаты лабораторных и инструментальных методов диагностики у новорождённых детей с внутриутробной гипоксией в анамнезе. Выявлены электрокардиографические особенности в виде удлинения интервала QT; диффузных вторичных обменно-гипоксических изменений в миокарде, таких как гипертрофия миокарда, усиленные биопотенциалы миокарда от правого и левого желудочка; выраженная перегрузка обоих предсердий. Важная роль в оценке состояния сердечно-сосудистой системы отводится определению маркеров оценки тяжести поражения, таких как малоновый диальдегид (MDA) и мозговой натриуретический пептид (BNP) в сыворотке крови. В результате исследования определен достоверно превышенный (в 1,2 раза) уровень MDA у новорождённых детей с антенатальной гипоксией при значениях NT-proBNP в 4 раза выше референсных лабораторных значений к набору реагентов. Полученные результаты предполагают важность дальнейшего исследования роли в оценке состояния сердечно-сосудистой системы детей при антенатальной гипоксии.

**Ключевые слова:** внутриутробная гипоксия, электрокардиограмма, новорождённые, малоновый диальдегид (MDA), натриуретический пептид (BNP), сердечно-сосудистая система.

The results of laboratory and instrumental diagnostic methods in newborns with a history of intrauterine hypoxia were analyzed. Electrocardiographic features were revealed in the form of prolongation of the QT interval; diffuse secondary metabolic-hypoxic changes in the myocardium, such as myocardial hypertrophy, increased myocardial biopotentials from the right and left ventricles; severe overload of both atria. An important role in assessing the state of the cardiovascular system is assigned to the determination of markers for assessing the severity of damage: such as malondialdehyde (MDA) and brain natriuretic peptide (BNP) in the blood serum. As a result of the study, a significantly higher (1.2 times) MDA level was determined in newborns with antenatal hypoxia with NT-proBNP values 4 times higher than the reference laboratory values for the reagent kit. The results obtained suggest the importance of further research into the role of antenatal hypoxia in assessing the state of the cardiovascular system of children.

**Keywords:** intrauterine hypoxia, electrocardiogram, newborn, malondialdehyde (MDA), natriuretic peptide (BNP), cardiovascular system.

**Введение.** Особенности влияния внутриутробной гипоксии на сердечно-сосудистую систему (ССС) новорождённых и вызываемые ею последствия продолжают являться актуальной темой для исследований, т.к. поражение ССС встречается, по данным отечественных авторов, в 40-70% случаев [11], занимая второе место в перечне патологических состояний перинатального периода. Общепризнано, что основной причиной возникновения гипоксического поражения сердца у новорожденных является снижение энергообразования в миокардиальной клетке вследствие перинатальной «гипоксической травмы» и относительной коронарной недостаточности, обусловленной несоответствием имеющегося коронарного кровотока функци-

циональным потребностям сердца, возникающим в результате высокой гемодинамической нагрузки на миокард желудочков в период послеродовой адаптации кровообращения.

Причиной внутриутробной гипоксии может быть снижение содержания кислорода на преплацентарном, плацентарном и постплацентарном уровнях. Недостаток поступления кислорода может развиться постепенно и иметь хронический характер [2], приводя к нарушению механизмов компенсации, в результате чего происходит активация анаэробного гликолиза, централизация кровообращения [6]. Гипоксия плода приводит к нарушению механизмов автоматизма и контракtilности миокарда, на более поздних стадиях – процессов реполяризации и проведения по пучку Гиса [9]. При длительной и резко выраженной гипоксемии в тканях включаются механизмы анаэробного гликолиза, происходит накопление кислых продуктов метаболизма [1], формируются очаги мелкоочагового некроза, расположенные преимущественно в субэндокардиальной зоне миокарда желудочков и папиллярных мышцах [3].

Клинико-экспериментальными исследованиями показана важная роль перекисного окисления жиров (ПОЛ) в развитии оксидативного стресса, одним из конечных продуктов которого является малоновый диальдегид (MDA). MDA – это эндогенный альдегид, образующийся в результате метаболизма арахидоновой и других полиненасыщенных жирных кислот. Установлено, что особая роль MDA – это прогноз и контроль лечения кардиологической патологии, концентрация MDA соотносится с некоторыми клиническими признаками ишемического поражения сердца.

В последнее десятилетие активно изучаются мозговой натриуретический пептид (BNP), являющийся членом семейства натриуретических пептидов, и его использование в качестве маркера при диагностике сердечной недостаточности (СН) [3]. Выделяют различные типы нейрогормонов этого семейства, но наибольшую клиническую значимость имеет мозговой натриуретический пептид В-типа (brain natriuretic peptide, BNP), который секретируется кардиомиоцитами в ответ на повышение внутрисердечного

объема и перегрузку давлением. Другим источником BNP может быть интима венечных артерий под воздействием ишемии [14]. В настоящее время определение BNP и N-терминального фрагмента BNP (NT-proBNP) широко используют с целью диагностики СН, оценки ее тяжести, прогноза и контроля эффективности проводимой терапии. Кроме того исследованиями было показано, что высокий уровень BNP/NT-proBNP является независимым фактором риска фибрилляции предсердий (ФП), а также смерти в общей популяции [18]. Существуют исследования [7], позволяющие по уровню NT-pro-BNP у новорожденных в первые сутки жизни установить степень нарушения функции ССС.

Диагностика поражения сердца значительно затруднена в первые дни жизни, что связано с особенностями адаптации ССС новорожденного. Поиск универсального, достоверного, воспроизведенного метода диагностики гипоксического повреждения сердца определил актуальность проведенного исследования [10, 12].

**Цель исследования** – оценка значимости параметров электрокардиографии, уровня малонового диальдегида и мозгового натрийуретического пептида В-типа (NT-pro-BNP) в сыворотке крови в качестве дополнительных критерии гипоксического поражения сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей.

**Материалы и методы исследования.** В соответствии с критериями включения и невключения методом случайной выборки проведен анализ клинико-лабораторных данных 30 новорожденных детей, у которых внутриутробный период протекал на фоне антенатальной гипоксии плода.

Проведено определение уровня MDA в крови, взятой в момент рождения из артерии пуповины, стандартизованным тиобарбитуральным методом.

На 4-й-5-й день жизни проведено электрокардиографическое исследование (ЭКГ) по стандартной методике в 12 отведениях и определена концентрация N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрий-

уретического пептида в сыворотке крови (NTproBNP) с помощью ИФА набора реагентов для одностадийного иммуноферментного определения концентрации в сыворотке крови. Применялся твердофазный сэндвич метод ИФА, «NT-pro BNP- ИФА- Бест кат№ А-9102». Лабораторное оборудование: ИФА-анализатор «Alisei Q S».

Источником информации служили данные истории развития новорожденных (форма № 097-1/у-97), результаты анализа электрокардиограмм и лабораторные данные.

В исследование не включались дети с преждевременным сроком рождения, проявлениями асфиксии при рождении, инфекционными заболеваниями, с тяжелым состоянием при рождении, вызванным любыми причинами.

Критерий включения в исследование: срок гестации 37 (0/7) – 41 (6/7) неделя беременности, срочные роды через естественные родовые пути, установленный при беременности диагноз «хроническая гипоксия плода», добровольное информированное согласие родителей или законных представителей ребенка на проведение обследования.

Полученные данные ЭКГ сравнивались с результатами, полученными у 30 условно здоровых новорожденных детей, родившихся без антенатальной гипоксии.

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи стандартных методов статистической обработки с использованием программы Microsoft Office Excel 2013 и Statistica 6.0. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали соответствующим  $p < 0,05$ .

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 10 от 10.09.2022), проведено согласно этическим принципам проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (Хельсинки, 1964; пересмотр – Шотландия, октябрь 2000 г.).

**Результаты и обсуждение.** Все дети, включенные в наше исследова-

ние, были условно здоровы на момент проведения исследования, не имели клинических проявлений патологии сердечно-сосудистой системы, родились со средними показателями физического развития, соответствующими сроку гестации. Оценка по шкале Апгар была  $7,8 \pm 1,0$  балла на 1-й мин жизни и  $8,4 \pm 0,9$  балла на 5-й мин жизни. Все дети были приложены к груди матери в родильном зале, находились на совместном пребывании с матерью и были своевременно выписаны из родильного дома.

При анализе показателя MDA установлено, что полученные результаты ( $5,71 \pm 3,7$ ) всех обследованных детей не соответствовали нормальным лабораторным значениям, указанным в методике к набору реагентов, уровень MDA превышал референсные значения в 1,2 раза ( $p=0,01$ ). Превышение уровня MDA характерно для интенсивных физических нагрузок у новорожденных детей и беременных женщин, следовательно, полученные нами показатели активации перекисных процессов можно считать реакцией организма новорожденного на интенсивное воздействие родового оксидативного стресса. Выявленные уровни MDA у новорожденных свидетельствуют о перенесенном оксидативном стрессе, что делает данный показатель маркером неблагоприятного течения периода адаптации у новорожденного ребенка.

Уровень NTproBNP, определенный на 4-е-5-е сут жизни в сыворотке крови, оказался  $813,39 \pm 549,61$  пг/мл с вариабельностью от 133,64 до 2117,92 пг/мл при референсных лабораторных значениях, указанных в методике к набору реагентов, от 0,0 до 200,0 пг/мл. Показатели, полученные в нашем исследовании, находятся в диапазоне нормальных значений для первых суток жизни [7], но значительно, в 4 раза, выше референсных лабораторных значений к набору реагентов. Полученные данные с выраженной вариабельностью показателя (max 2117,92 пг/мл), иным возрастом детей при исследовании (4-е-5-е сут, конец периода острой адаптации) не дают возмож-

#### Некоторые характеристики ЭКГ новорожденных (min-max, среднее значение)

Группа	ЧСС, уд/мин	ЭОС	Ширина зубца P, мс <sup>-</sup>	PQ-интервал	QTc	Ширина QRS в V5, мс	R V1, мм
Основная	156-190 (164)	-40/-80 (-65)	60-80	70-100 (85)	400-430 (425)	50-70 (60)	0-10
Контрольная	146-156 (150)	+78 /+180 (130)	60-70	100	400-410 (405)	50-60 (55)	0-17

ности однозначной оценки и предполагают дальнейшие исследования для уточнения диагностической роли показателя NT-proBNP в оценке поражения ССС при гипоксии.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) в контрольной группе в большинстве случаев (93,3%) соответствовала возрастной норме и составляла в среднем 146-156 уд./мин (таблица). В группе детей с внутриутробной гипоксией нормальные параметры ЧСС встречались реже, чем в контрольной (63,3% -  $p=0,03$  OR=1,66). В каждом третьем случае (36,6%) была диагностирована синусовая тахикардия с ЧСС в среднем 175-190 уд./мин в покое [13]. Средняя продолжительность зубца Р у детей с антенатальной гипоксией составляла 60-80 мс (56,6% -  $p=0,03$  OR=1,4). В случаях, когда была зарегистрирована синусовая тахикардия, длина зубца Р составляла 40-60 мс (43,3% -  $p=0,02$  OR=0,6). В контрольной группе продолжительность зубца Р составляла в среднем 60-70 мс (93,3% -  $p=0,01$  OR=1,73), что является вариантом нормы [16].

Продолжительность интервала PQ у детей с внутриутробной гипоксией составила в среднем 90-100 мс (63,3% -  $p=0,02$  OR=1,83) при норме 70-140 мс [16]. Укорочение длины интервала PQ у части детей (36,6% -  $p=0,03$  OR=1,56) было связано с повышением ЧСС и в среднем составило 70-80 мс, что также соответствует условной норме. В группе контроля длина интервала PQ составляла в среднем 100 мс (96,6% -  $p=0,04$  OR=1,43) и находилась в пределах референсных значений [16]. Ширина комплекса QRS у всех обследованных нами детей не превышала 70 мс со средними значениями у детей с перенесенной внутриутробной гипоксией 50-60 мс (90% -  $p=0,04$  OR=1,93), в контрольной группе 50-70 мс (93,3% -  $p=0,03$  OR=1,85), что является возрастной нормой [15].

Зубец Т в основной (83,3% -  $p=0,03$  OR=1,87) и контрольной (90% -  $p=0,03$  OR=1,75) группах имел низкую амплитуду в отведениях от конечностей. В правых грудных отведениях зубец Т был отрицательным, в левых – положительным, что является нормой для детей первой недели жизни [5].

Известно, что продолжительность интервала QT меняется в зависимости от частоты сердечных сокращений [4], соответственно, для его оценки необходимо проводить коррекцию для данной ЧСС – рассчитывать корректированный интервал QTc. В нашем исследовании расчет проводился по форму-

ле Базетта:  $QTc (c) = QT (c) / \sqrt{RR (c)}$  [17]. Средняя продолжительность QTc у детей с антенатальной гипоксией в анамнезе составила 420-430 мс (60% -  $p=0,01$  OR=1,83), при синусовой тахикардии продолжительность QTc была 400 – 410 мс (40% -  $p=0,02$  OR=1,56). В контрольной группе продолжительность QT составила 380-400 мс (93,3% -  $p=0,05$  OR=1,80). Новорожденные дети в возрасте старше 4 дней с удлиненным интервалом QT более 440 мс имеют достоверно более высокий риск внезапной смерти [17]. Установленные в ходе исследования значения не превышали 440 мс, однако часть детей с внутриутробной гипоксией в анамнезе находилась в пограничной зоне по уровню QT.

Особенностью электрической оси сердца (ЭОС) новорожденных является правограмма со средним значением  $130^\circ$  и вариабельностью от  $55^\circ$  до  $200^\circ$  [8]. В контрольной группе наиболее часто отмечалось смещение ЭОС вправо (86,6 % - 26/30). У детей с перенесенной внутриутробной гипоксией наиболее часто отмечалась левограмма (76,6% -  $p=0,03$  OR=1,06), в отдельных случаях (23,3% -  $p=0,02$  OR=1,26) смещение ЭОС вправо.

У каждого второго ребенка с антенатальной гипоксией в анамнезе регистрировались диффузные вторичные обменно-гипоксические изменения в миокарде (56,6% -  $p=0,01$  OR=1,73); гипертрофия миокарда (53,3% -  $p=0,04$  OR=1,39); усиленные биопотенциалы миокарда от правого и левого желудочка (46,6% -  $p=0,01$  OR=1,21); выраженная перегрузка обоих предсердий (33,3% -  $p=0,02$  OR=1,41).

**Заключение.** Таким образом, внутриутробная гипоксия плода является причиной нарушения состояния сердечно-сосудистой системы, при этом клиническая картина может отсутствовать, как в нашем исследовании, или быть стертой. Диагностическая значимость маркеров поражения ССС при гипоксии различна и требует поиска универсального и доступного теста для оценки состояния ССС при минимально выраженных клинических симптомах. У детей с внутриутробной гипоксией в анамнезе электрокардиограмма имеет ряд особенностей, таких как смещение электрической оси сердца влево и гипертрофия миокарда левого желудочка и левого предсердия (76,6%), увеличение продолжительности интервала QTc (60% случаев), диффузные вторичные обменно-гипоксические изменения в миокарде (56,6%), усиление биопотенциалов ми-

окарда от правого и левого желудочка (46,6%), увеличение ЧСС (36,6%), что может расцениваться как последствие дефицита энергообеспечения в миокардиальной клетке и фактор риска развития внезапной смерти у детей с гипоксией в анамнезе.

Определение уровня MDA в крови новорожденных позволяет не только оценить интенсивность перекисного окисления липидов в тканях, но и использовать этот показатель для диагностики выраженности внутриутробной гипоксии.

Таким образом, определение MDA и NT-proBNP представляет определенный интерес для использования в клинической практике в качестве маркеров внутриутробной гипоксии с возможностью прогноза критических неонатальных состояний. Необходимо изучение динамики показателей в процессе адаптации новорожденных к внеутробной жизни при различных патологических состояниях.

## Литература

- Белова Ю.Н. Постгипоксическая ишемия миокарда у новорожденных детей: диагностика и терапия тяжелых форм// Анестезиология и реаниматология. 2019. №1. С.65-68.
- Belova Yu.N. Posthypoxic myocardial ischemia in newborns: diagnosis and treatment of severe forms // Anesthesiology and Reanimatology. 2019. No. 1. P.65-68.
- Володин Н.Н. Неонатология. Национальное руководство// Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2023. Т. 1. Глава 14. С.155-165.
- Volodin N.N. Neonatology. National leadership // Moscow. GEOTAR-Media. 2023. Vol. 1. Chapter 14. P.155-165.
- Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Джоева О.Н. Натриуретические пептиды: новые задачи – новые решения// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. 20(7): 3102.
- Drapkina O.M., Shepel R.N., Dzhioeva O.N. Natriuretic peptides: new challenges – new solutions// Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021. 20(7). P.3102.
4. Лутфуллин И.Я. Клиническая интерпретация электрокардиограмм в практике неонатолога// Вестник современной клинической медицины. 2020. Т.6. №4. С.108-113.
- Lutfullin I.Ya. Clinical interpretation of electrocardiograms in the practice of a neonatologist // Bulletin of modern clinical medicine. 2020. Vol.6. No. 4. P.108-113.
5. Макаров Л.М.. Нормативные параметры ЭКГ у детей // Педиатрия. 2019. № 2. С.4-12.
- Makarov L.M.. Standard ECG parameters for children // Pediatrics. 2019. No. 2. P.4-12.
6. Маркова И.В. Клиническая фармакология новорожденных //СПб.. Сотис. 2020. С. 135-140.
- Markova I.V. Clinical pharmacology of newborns // St. Petersburg. Sotis. 2020. P. 135-140.
7. Писарева А. А., Бережанская С. Б., Каушанская Е. Я. Способ диагностики степени нарушения функции сердечно-сосудистой системы у новорожденных из группы высокого перинатального риска// Патент 2007129855/15, 2007.08.03

- Pisareva A.A., Berezhanskaya S.B., Kaushanskaya E.Ya. Method for diagnosing the degree of dysfunction of the cardiovascular system in newborns from a group of high perinatal risk // Patent 2007129855/15, 2007.08.03.
8. Прахов А.В. Ишемия и инфаркты миокарда у новорожденных детей. Н. Новгород: НГМА. 2018. С. 150-160.
- Prakhov A.V. Ischemia and myocardial infarction in newborns. N. Novgorod: NGMA. 2018. P. 150-160.
9. Прахов А.В. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. Н. Новгород: НГМА. 2021. С. 254-260.
- Prakhov A.V. Heart disease of the fetus and newborn child. N. Novgorod: NGMA. 2021. P. 254-260.
10. Таболин В.А. Влияния фактора гипоксии на сердца новорожденных// Педиатрия. 2018.№5. С.13-22.
- Tabolin V. A. The influence of the hypoxia fac-
- tor on the hearts of newborns // Pediatrics. 2018. No.5. P.13-22.
11. Третьякова О.С., Заднипрыаный И.В. Биоэнергетика миокарда в условиях гипоксии: возрастные аспекты// Оперативная хирургия и клиническая анатомия. 2020. № 4. С.52-62.
- Tretyakova O.S., Zadnipyryany I.V. Myocardial bioenergetics under hypoxia: age-related aspects // Operative surgery and clinical anatomy. 2020. No. 4. P.52-62.
12. Школьникова М.А., Кравцова Л.А.. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни. Москва: «Медпрактика-М».2019. С.16-45.
- Shkolnikova M.A., Kravtsova L.A.. Physiology and pathology of the cardiovascular system in children of the first year of life. Moscow: "Medpraktika-M".2019. P.16-45.
13. A. Davignon, P. Rautaharju, E. Boisselle . Normal ECG standards for infants and children // Pediatr. Cardiol. 2018. No. 1. P.123-152.
14. Foote R.S., Pearlman J.D., Siegel A.H., Yeo K.T. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol. 2004;44(10):1980–1987. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.045.
15. M. Hofbeck, H. Ulmer, E. Beinder [et al.] Prenatal findings in patients with prolonged QT interval in the neonatal period // Heart. 2018. No. 77. P.198-204.
16. P.J. Schwartz, M. Stramba-Badiale, A. Segantini. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome // N. Engl. J. Med. 1998. No. 338. P.1709-1714.
17. P.J. Schwartz, S.G. Priori, C. Napolitano; D.P. Zipes, J. Jalife eds. The long QT syndrome. Cardiac electrophysiology: from cell to bedside // Philadelphia. WB Saunders. 2000. P.597-615.
18. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death// N Engl J Med. 2004. P.655–663.

Д.Ю. Аведова, Ю.Л. Осипова, Л.А. Зюлькина, А.В. Юркевич, И.Д. Ушицкий

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АУТОГЕННОЙ КОСТИ В СОЧЕТАНИИ С КСЕНОГЕННЫМ КОСТНЫМ МАТЕРИАЛОМ ПРИ НАПРАВЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.09

УДК 616.31-085

По данным лазерной допплеровской флюметрии изучены показатели микрогемодинамики в зоне проведения направленной регенерации костной ткани (НРКТ) у экспериментальных животных, которым имплантировали различные композиции остеопластических материалов. Установлено, что в первые две недели после вмешательства оптимальные темпы восстановления микроциркуляции в зоне операции характерны для остеопластики с использованием смеси ксеногенного костного материала и аутогенной костной стружки из внутриротовой донорской зоны. Данные результаты целесообразно учитывать в амбулаторной стоматологической практике при проведении манипуляций, связанных с использованием техники НРКТ.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, аутогенная кость, направленная регенерация костной ткани.

According to laser doppler flowmetry, microhemodynamic parameters were studied in the area of guided bone regeneration (GBR) in experimental animals implanted with various compositions of osteoplastic materials. It was found that in the first two weeks after the intervention, the optimal rates of microcirculation restoration in the surgical area are characteristic of osteoplasty using a mixture of xenogenic bone material (75%) and autogenic bone chips (25%) from the intraoral donor zone. It is advisable to take these results into account in outpatient dental practice when performing manipulations related to the use of the guided bone regeneration (GBR) technique.

**Keywords:** microcirculation, autogenic bone, guided bone regeneration.

**АВЕДОВА Диана Юрьевна** – аспирант Саратовского гос. медицин. ун-та им. В.И. Разумовского МЗ РФ, sto-kafedra@yandex.ru, ORCID 0009-00090201-1129; **ОСИПОВА Юлия Львовна** – д.м.н., проф. Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского, ORCID 0000-0002-0669-2867; **ЗЮЛЬКИНА Лариса Алексеевна** – д.м.н., зав. кафедрой Пензенского гос. ун-та Минобрнауки, ORCID 0000-0002-2938-3063; **ЮРКЕВИЧ Александр Владимирович** – д.м.н., доцент, член-корр. РАЕН, декан, зав. кафедрой Дальневосточного ГМУ МЗ РФ, orcid.org/0000-0003-1746-5878; **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Мединститута Северо-Восточного федеральны. ун-та им. М.К. Аммосова, orcid.org/0000-0002-4044-3004.

**Введение.** В настоящее время поиск эффективных методов реконструктивных вмешательств, способствующих увеличению высоты и толщины альвеолярного гребня, остается актуальной проблемой [5, 11, 12, 14, 15]. Необходимость в проведении подобных стоматологических операций возникает при недостаточном уровне кости для установки имплантатов, некорректном соотношении между длиной имплантата и высотой ортопедической конструкции, а также в случае наличия показаний для подобных вмешательств в эстетически значимой зоне [4, 8, 10, 13]. Предсказуемость

и успешный результат оперативного вмешательства во многом зависят от материала для аугментации альвеолярных гребней. Аутогенная кость в сочетании с мембраной не без оснований имеет статус «золотого стандарта» при проведении направленной регенерации костной ткани (НРКТ), однако сложности, связанные с травматизацией донорской зоны, вынуждают исследователей не останавливаться на пути решения вопроса получения достаточного объема имплантируемого костного материала [2, 3, 7].

Анализ работ отечественных и зарубежных исследователей убеждает во

мнении, что наиболее целесообразным способом снижения инвазивности методик НРКТ является использование в качестве костного трансплантата комбинации аутогенной кости с ксеногенными костными материалами, однако информация о соотношении каждого из компонентов такого комбинированного материала в литературе крайне противоречива и требует более детального изучения. Источником аутогенной кости могут быть как внутримышечные (подбородочный симфиз, ветвь нижней челюсти, бугор верхней челюсти), так и внеротовые донорские участки (гребень подвздошной кости, кости свода черепа, лопатка) [1, 6, 9]. Однако результаты исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности применения аутогенной кости из различных донорских участков, крайне малочисленны и неоднозначны. Исходя из вышеизложенного, нами предпринята попытка сравнительной оценки различных по соотношению композиций ксеногенного костного материала (ККМ) и аутогенной костной стружки (АКС), полученных из анатомически различных донорских участков.

**Цель исследования** – обосновать эффективность применения оптимальной композиции аутогенной костной стружки и ксеногенного костного материала с учетом анатомической локализации донорской зоны при НРКТ по данным показателей микрогемодинамики в эксперименте.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования в работе послужили 84 половозрелых кролика породы шиншилла мужского пола массой 2500–3200 г. В ходе эксперимента руководствовались рекомендациями комитета по этике, созданного на базе Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол № 10 от 11.05.2021 г.).

В работе использованы материалы ООО «Кардиоплант» (г. Пенза), имеющие регистрационные удостоверения: ксеногенный костный материал «Xenograft Mineral» и биорезорбируемая мембрана «bioPLATE Barrier». Общее обезболивание осуществляли путем внутримышечного введения золетила 100 (из расчета 0,1 мл/кг массы тела животного) и ксилазина (из расчета 0,4 мл/кг массы тела животного), для поддержания сна вводили пропофол (в дозе 0,5 мл/кг массы тела животного в час). Местное обезболивание в полости рта проводили с использованием 4% раствора ультракаина форте. Животным формировали де-

фект в области нижней челюсти, после чего его заполняли остеопластическим материалом. Все животные были разделены на 3 экспериментальные группы: 1-я (n=12 животных) – в качестве остеопластического материала использовали ККМ; 2-я (n=36 животных) была разделена на три подгруппы, в зависимости от объемных соотношений ККМ и АКС, полученных из внутримышечной донорской зоны (угла нижней челюсти): 1-я подгруппа – использовали композицию, состоящую из смеси 25% ККМ и 75% АКС, 2-я – 50% ККМ и 50% АКС, 3-я подгруппа – 75% ККМ и 25% АКС; 3-я группа (n=36 животных) была разделена на три подгруппы аналогично 2-й группе: 1-я подгруппа 3-й группы – использовали композицию, состоящую из смеси 25% ККМ и 75% АКС, 2-я подгруппа 3-й группы – 50% ККМ и 50% АКС, 3-я подгруппа 3-й группы – 75% ККМ и 25% АКС. При этом в третьей группе источником АКС послужила внеротовая донорская зона – подвздошная кость. Для мониторинга состояния микрогемодинамики тканей десны в области операции использовали лазерную допплеровскую флюиметрию (ЛДФ) с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-02», (НПП «Лазма», Москва). Регистрировали интегральную характеристику капиллярного кровотока (показатель M), характеристику потока эритроцитов, отражающую статистически значимые колебания скорости эритроцитов ( $\sigma$ ), а также соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости (K). Результаты были оформлены в виде баз данных, которые впоследствии были подвергнуты статистической обработке с использованием пакетов прикладных программ «Statistica V.10» и «Microsoft Excel for Windows» (2007).

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследования установлено, что исходные значения показателя микрокиркуляции (M) у экспериментальных животных первой (контрольной) группы составили  $17,15 \pm 0,13$  перф.ед., его интенсивности ( $\sigma$ ) –  $1,94 \pm 0,09$  перф.ед., коэффициент вариации (Kv) составил  $11,33 \pm 0,54\%$ . На 3-и сут после оперативного вмешательства отмечали значительное усиление капиллярного кровотока, что подтверждается достоверно значимым увеличением, по сравнению с исходными значениями, показателя M на 76,03%, значения среднего квадратического отклонения – на 98,87%, также отмечен рост Kv на 11,03%. На 14-е сут после операции наблюдали тенденцию к нормализации тканевого кровотока. По сравнению с предыдущим периодом наблюдения показатель M снизился на 19,31% и составил  $24,36 \pm 1,24$  перф. ед. Интенсивность кровотока ( $\sigma$ ) в исследуемой зоне уменьшилась на 24,21%, вазомоторная активность сосудов (Kv) снизилась на 5,72% и составила  $11,86 \pm 0,72\%$ . На 30-е сут также сохранялась тенденция восстановления исследуемых параметров. Так, уровень кровотока M составлял  $19,64 \pm 0,04$  перф. ед., средний показатель квадратического отклонения ( $\sigma$ ) –  $2,33 \pm 0,06$  перф. ед., коэффициент вариации Kv составил  $11,87 \pm 0,30\%$ . На 90-е и 180-е сут наблюдений отмечали параметры микроциркуляции, не имеющие статистически достоверных отличий от значений, полученных до эксперимента. Так, к окончанию периода наблюдений показатель микроциркуляции составил  $17,11 \pm 0,17$  перф. ед., интенсивность кровотока –  $1,85 \pm 0,03$  перф. ед., коэффициент вариации составил  $10,79 \pm 0,31\%$ .

Необходимо отметить, что до момента проведения операции показатели микрогемодинамики во всех подгруппах 2-й группы характеризовались сходными значениями. Однако через трое суток после операции отмечена различная выраженная гемодинамические расстройства, спровоцированные оперативной травмой. У животных 1-й подгруппы показатель микроциркуляции возрос с  $17,32 \pm 1,08$  до  $29,39 \pm 0,64$  перф.ед., 2-й – с  $17,41 \pm 0,27$  до  $30,21 \pm 1,11$ , 3-й подгруппы – с  $17,32 \pm 0,54$  до  $27,41 \pm 0,84$  11 перф.ед. Следует отметить, что нормализация исследуемых параметров начала отмечаться к 14-м сут послеоперационных наблюдений, при этом самые медленные темпы восстановления функционального состояния микроциркуляторного русла выявлены в 1-й подгруппе данной группы.

На 3-и сут после операции во всех подгруппах 3-й группы отмечали увеличение значений параметров микрогемодинамики вследствие реакции на хирургическое вмешательство. Так, показатель микроциркуляции в 1-й подгруппе увеличился на 52,91%, во 2-й – на 58,96, в 3-й подгруппе – на 61,59%. Также отмечено резкое усиление интенсивности кровотока, что подтверждается увеличением значений среднего квадратического отклонения в 1-й подгруппе на 70,81%, во 2-й – на 64,95, в 3-й подгруппе – на 72,50%. Кроме того, во всех подгруппах происходило увеличение вазомоторной активности сосудов. На 14-е и 30-е сут

после операции все показатели капиллярного кровотока демонстрировали динамику восстановления и к 90-м сут наблюдений вернулись к исходным значениям, оставаясь стабильными на весь период исследования.

Исследование параметров гемомикроциркуляции, по данным ЛДФ, на этапах экспериментального исследования позволило выявить различную динамику восстановления капиллярного кровотока в зоне оперативного вмешательства у экспериментальных животных. Так, до оперативного вмешательства уровень кровотока ( $M$ ) в группах варьировал от  $17,15 \pm 0,13$  до  $17,41 \pm 0,27$  перф. ед., интенсивность кровотока ( $\sigma$ ) находилась в диапазоне от  $1,85 \pm 0,08$  до  $2,14 \pm 0,09$  перф. ед., вазомоторная активность микросудов ( $Kv$ ) составила значения от  $10,63 \pm 0,48\%$  до  $12,33 \pm 0,55\%$ . Следует отметить, что достоверных различий по данным показателям до начала эксперимента не выявлено ( $p > 0,05$ ). На 3-и сут после вмешательства во всех исследуемых группах животных отмечались статистически значимые изменения показателей микроциркуляции по сравнению со значениями, полученными в группах до эксперимента. Так, у всех животных наблюдали значительное усиление тканевого кровотока, что выражалось статистически достоверным увеличением интегрального показателя микроциркуляции  $M$  и показателя интенсивности кровотока  $\sigma$ . Также отмечено усиление механизмов модуляции тканевого кровотока, что проявлялось тенденцией к росту значений коэффициента вариации  $Kv$ . На данном этапе наблюдений удалось установить важную тенденцию динамики изменений исследуемых показателей. Так, отмечено, что более выраженная реакция микроциркуляторного русла на травматическое вмешательство отмечена в группах животных, которым имплантировали ККМ и ККМ в сочетании с АКС из внутриротовой донорской зоны. Однако, на наш взгляд, причина столь выраженной реакции на вмешательство в данных группах имеет различное происхождение. Можно предположить, что использование ККМ в качестве остеопластического материала приводит к более выраженной реакции тканей в связи с увеличенной иммунологической нагрузкой, вызванной использованием ксеногенного материала. В случае же комбинированного использования ККМ и АКС, по всей вероятности, происходит снижение иммунологической реакции тканей на биоимплантат, однако

усиливается реакция микросудов в результате дополнительной травматизации донорской зоны, находящейся в анатомической близости от оперируемого участка.

Объем внутриротовой донорской зоны также, на наш взгляд, влияет на характер и степень выраженности реакции микросудов на вмешательство, что подтверждалось динамикой уровня капиллярного кровотока и его интенсивности у экспериментальных животных 2-й группы. Так, на 3-и сут после операции отмечена тенденция к более низким значениям показателя микроциркуляции  $M$  в 3-й подгруппе животных с имплантированной смесью ККМ (75%) и АКС (25%) из внутриротового источника ( $27,41 \pm 0,84$  перф. ед.) по сравнению с аналогичными показателями в подгруппах с имплантированной смесью ККМ (25%) и АКС (75%) (значение  $M$  составило  $29,39 \pm 0,64$  перф. ед.), и подгруппой с имплантированной смесью ККМ (50%) и АКС (50%) ( $30,21 \pm 1,11$  перф. ед.) из той же внутриротовой зоны. Тенденция к усилению интенсивности тканевого кровотока ( $\sigma$ ) во 2-й исследуемой группе также была ниже в 3-й подгруппе животных с имплантированной смесью ККМ (75%) и АКС (25%) из внутриротового источника. На 14-е сут после операции констатировали стабилизацию капиллярного кровотока, что проявлялось снижением исследуемых показателей во всех группах наблюдения. Однако нормализация функционирования микросудов шла неодинаково в исследуемых группах. Необходимо отметить, что нормализация капиллярного кровотока оптимальными темпами шла у животных 3-й подгруппы 2-й группы, в которой к 14-м сут показатель микроциркуляции определялся на уровне  $20,59 \pm 1,18$  перф. ед., а его интенсивность – на уровне  $2,31 \pm 0,12$  перф. ед. Начиная с 30-х сут наблюдения восстановление микроциркуляции шло одинаковыми темпами во всех группах животных, за исключением небольшого отставания 3-й подгруппы 3-й группы, однако к 90-м сут и к окончанию срока наблюдений достоверных различий в уровнях капиллярного кровотока обнаружить не удалось.

**Заключение.** Исследование параметров гемомикроциркуляции по данным ЛДФ на этапах экспериментального исследования позволило выявить различную динамику восстановления капиллярного кровотока в зоне оперативного вмешательства. Мониторинг функционального состояния микроциркуляторного русла позволил пред-

положить, что восстановление капиллярного кровотока в зоне вмешательства зависит от ряда факторов. Во-первых, использование ксеногенного костного материала в качестве мономатериала при остеопластике сопровождается более выраженной реакцией микроциркуляторного русла на оперативное вмешательство по сравнению с использованием смесей ККМ и АКС. Во-вторых, анатомическая близость донорской зоны при использовании внутриротовых источников аутокости усиливает реакцию микроциркуляторного русла. Сравнительный анализ динамики капиллярного кровотока у экспериментальных животных позволил установить, что в первые две недели после вмешательства оптимальные темпы восстановления микроциркуляции в зоне операции характерны для остеопластики с использованием смеси ККМ (75%) и АКС (25%) из внутриротовой донорской зоны. Полученные данные совпали с результатами гистологического исследования процессов неоостеогенеза, проведенного в ходе эксперимента. Выводы, сделанные по итогам работы, целесообразно учитывать в амбулаторной стоматологической практике при проведении манипуляций, связанных с использованием техники НРКТ.

## Литература

1. Дробышев А.Ю., Янушевич О.О. Челюстно-лицевая хирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 880 с.
2. Drobyshev A. YU., Yanushevich O. O. Maxillofacial Surgery. Moscow: GEOTAR-Media. 2018. 880 p.
3. Иванов, С.Ю., Мураев А.А., Ямуркова Н.Ф. Реконструктивная хирургия альвеолярной кости. М.: ГЭОТАР Медиа. 2016. 360 с.
4. Ivanov, S. Yu., Muraev A. A., Yamurkova N. F. Reconstructive surgery of the alveolar bone. Moscow: GEOTAR Media. 2016. 360 p.
5. Кулаков А.А. Дентальная имплантация: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 400 с.
6. Kulakov A.A. Dental implantation: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media. 2018. 400 p.
7. Bone grafting techniques and materials for implant dentistry / S. Kandhari, S. Khalid, A. James [et al.] // Br. Dent. J. 2023. 235(3). P. 180-189. doi: 10.1038/s41415-023-6113-1.
8. Chatelet M., Afota F., Savoldelli C. Review of bone graft and implant survival rate : A comparison between autogenous bone block versus guided bone regeneration // J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg. 2022. 123(2). P. 222-227. doi: 10.1016/j.jormas.2021.04.009.
9. Efficacy of the autogenous dentin graft for implant placement: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / B. Mahardawi, S. Jiaranuchart, K.A., Tompkins [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2023. 52(5). P. 604-612. doi: 10.1016/j.ijom.2022.10.014.

7. Evaluation of Block Allograft Efficacy in Lateral Alveolar Ridge Augmentation / B.B. Bose, P.M. Natarajan, A.L. Kannan [et al.] // J. Contemp. Dent. Pract. 2022. 23(8). P. 807-812. doi: 10.5005/jp-journals-10024-3377.
8. Horizontal augmentation techniques in the mandible: a systematic review / R. Smeets, L. Matthies, P. Windisch [et al.] // Int. J. Implant Dent. 2022. 8(1). P. 23. doi: 10.1186/s40729-022-00421-7.
9. Horizontal ridge augmentation with guided bone regeneration using particulate xenogenic bone substitutes with or without autogenous block grafts: A randomized controlled trial / G. Mendoza-Azpur, E. Chavez, E. Valdivia [et al.] // Clin. Implant Dent. Relat. Res. 2019. 21(4). P. 521-530. doi: 10.1111/cid.12740.
10. Intraoral onlay block bone grafts versus cortical tenting technique on alveolar ridge augmentations: a systematic review / A. Aloy-Prósper, E. Carramolino-Cuéllar, D. Peñarrocha-Oltra [et al.] // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2022. 27(2). P.181-190. doi: 10.4317/medoral.25169.
11. Khouri F., Hanser T. Three-Dimensional Vertical Alveolar Ridge Augmentation in the Posterior Maxilla: A 10-year Clinical Study // Int. J. Oral Maxillofac. Implants. 2019. 34(2). P. 471-480. doi: 10.11607/jomi.6869.
12. Osseointegration of dental implants in ectopic engineered bone in three different scaffold materials / H. Naujokat, Y. Açıł, S. Harder [et al.] // Int. J. Oral Maxillofac Surg. 2020. 49(1). P. 135-142. doi: 10.1016/j.ijom.2019.04.005.
13. Robert L., Aloy-Prósper A., Arias-Herrera S. Vertical augmentation of the atrophic posterior mandibular ridges with onlay grafts: Intraoral blocks vs. guided bone regeneration. Systematic review // J. Clin. Exp. Dent. 2023. 15(5). P. 357-365. doi: 10.4317/jced.60294.
14. Tsuchida S., Nakayama T. Recent Clinical Treatment and Basic Research on the Alveolar Bone. Biomedicines. 2023.11(3). P.843. doi: 10.3390/biomedicines11030843.
15. Vertical Ridge Gain with Various Bone Augmentation Techniques: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.H. Hameed, M. Gul, R. Ghafoor [et al.] // J. Prosthodont. 2019.28(4). P. 421-427. doi: 10.1111/jopr.13028.

И.Н. Усманова, И.А. Лакман, А.И. Лебедева, О.А. Гурьевская, Т.В. Викторова, И.Д. Ушницкий, В.О. Сенина, Д. И. Усманова, Г. И. Сафина

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ЧАСТОТУ ВЫЯВЛЕНИЯ КЛЕТОК С АНОМАЛИЯМИ ЯДРА В ЦИТОГРАММЕ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОЙ ФОРМОЙ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

DOI 10.25789/УМЖ.2023.84.10

УДК 616.311:616.516-08

Башкирский гос. медицин. ун-т МЗ РФ: **УСМАНОВА Ирина Николаевна** – д.м.н., проф., irinausma@mail.ru, SPIN - 1978-9470, ORCID:0000-0002-1781-0291, **ЛЕБЕДЕВА Анна Ивановна** – д.б.н., с.н.с., и.о. зав. науч.-исслед. отделом, «ВЦГПХ» МЗ РФ России, SPIN - 3707-3712, ORCID: 0000-0002-9170-2600, **ВИКТОРОВА Татьяна Викторовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID 0000-0001-8900-2480, **СЕНИНА Валерия Олеговна** – аспирант, ассистент кафедры, SPIN - 7669-5320, ORCID:0000-0002-5593-085X, **УСМАНОВА Диана Ирековна** – студент, SPIN-код: 5268-9990, ORCID: 0009-0004-2387-3258, **САФИНА Гузель Иршатовна** – студент, ORCID:0009-0007-3065-0708; **ЛАКМАН Ирина Александровна** – к.т.н., доцент Уфимского ун-та науки и технологий, SPIN - 4521-9097, ORCID:0000-0001-9876-9202; **ГУРЬЕВСКАЯ Ольга Анатольевна** – врач-стоматолог-терапевт, стоматологич. клиника «Элита», г. Омск, SPIN - 5562-7134, ORCID:0000-0003-4580-9826; **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского ин-та Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, SPIN 9424-3807, ORCID 0000-0002-4044-3004.

Разработан способ местного лечения хронического воспалительного заболевания красный плоский лишай полости рта, его эрозивно-язвенной формы. Местное лечение в виде озонотерапии способствует значимому снижению частоты цитогенетического показателя в виде протрузии микроядра, насечки ядра, показателя завершения деструкции ядра. В целом цитологическое исследование буккального эпителия является неинвазивным методом, позволяющим получить четкую информацию о состоянии клеток эпителия, в частности о повреждении их ДНК, пролиферативном потенциале базальных клеток и клеточной гибели, которые считаются основными принципами онкоасторожности.

**Ключевые слова:** эрозивно-язвенная форма плоского лишая, буккальная цитограмма, озонотерапия, кортикостероиды, гель гиалуроновой кислоты, самоадгезивный пластырь Ora-Aid.

A method for local treatment of the chronic inflammatory disease oral lichen planus and its erosive-ulcerative form has been developed. Topical ozone therapy contributes to a significant decrease in the frequency of cytogenetic index in the form of micronucleus protrusion, nucleus notch, nuclear destruction complete. In general, the cytological study of the buccal epithelium is a non-invasive method that allows to obtain clear information about the state of epithelial cells, in particular about DNA damage, proliferative potential of basal cells and cell death, which are considered the basic oncoprinciples.

**Keywords:** erosive and ulcerative form of Lichen Planus, buccal cytogram, ozone therapy, corticosteroids, hyaluronic acid gel, Ora-Aid self-adhesive patch.

**Введение.** Красный плоский лишай (КПЛ) с поражением слизистой оболочки рта (СОР) представляет собой Т-клеточно-опосредованное хроническое воспалительное заболевание, с характерными периодами рецидивов и ремиссий, проявляется в виде одного

из шести вариантов. Наиболее часто встречаются на СОР ретикулярный и эрозивный типы КПЛ [14]. Этиологические факторы болезни до сих пор не выяснены, хотя известно, что в ее основе лежит аутоиммунный механизм [20].

Причинами возникновения могут явиться наличие вредных привычек, соматической патологии [19], проявление климакса, наличие депрессии и стресса [10, 22]. Поражения чаще всего превалируют у лиц женского пола, расположению на СОР свойственна симметричность, в 28,1% случаев вовлекается слизистая оболочка букальной области [18].

Из-за схожести клинических проявлений иногда бывает трудно отличить доброкачественные белые поражения от их предзлокачественных или озлокачественных аналогов [1, 16, 17], при этом риск злокачественной трансформации эрозивно-язвенных формы КПЛ СОР, по данным, приведенным Йосса О. и соавт., крайне низок – 1,4-10% [15], проведение лечебно-профилактических мероприятий данной формы не всегда эффективно [11].

Современные подходы к диагностике патологии слизистой оболочки полости рта включают использование различных методов, направленных на ранний скрининг воспаления, а также малигнизации [7]. Букальный микроядерный цитомный анализ (BMN Assay) предоставляет платформу для выявления лиц с высоким риском озлокачествления путем оценки маркеров повреждения ядер на самой ранней микроинвазивной стадии. Патогистологическое обследование пораженной ткани является обязательным условием для любого вида изменений СОР. В настоящем исследовании у пациентов с наличием клиники плоского лишая с локализацией на СОР были выявлены хромосомные aberrации в виде микроядерных клеток [12].

Таким образом, проведение цитологического исследования в онкологической диагностике патологии СОР приобретает важное значение для выбора рациональной схемы лечения. В данной статье рассматриваются диагностические критерии эрозивно-язвенной формы (ЭЯФ) КПЛ СОР на основании цитологического исследования букального эпителия.

**Цель исследования –** оценка частоты клеток с аномалиями ядра в букальной цитограмме, полученной с поверхности ретикулярной сетки, зоны гиперемии и эрозивно-язвенных элементов пациентов с эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая слизистой оболочки рта до и после местного лечения.

**Материал и методы исследования.** Настоящее двуцентровое, проспективное обсервационное неконтролируемое исследование прово-

дилось при эффективном взаимодействии двух дерматовенерологических центров городов Уфа и Омск. Отбор пациентов проводился на основании дискретных клинических признаков: наличие заметных папул линейной или сетчатой формы, эрозивно-язвенных элементов и присутствие в составе микрофлоры полости рта высоких титров дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Кarta комплексного стоматологического обследования включала оценку клинического состояния слизистой оболочки полости рта, наличие на слизистой оболочке щеки типичных папул и/или эрозивно-язвенных элементов, что дало возможность постановки диагноза по МКБ-10 в виде эрозивно-язвенной формы (L43.82) и типичной (L43.80) формы КПЛ СОР. От каждого пациента и его сопровождающих было получено согласие о проведении гистологического исследования. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (приказ № 11 от 17.12.2019г).

Все пациенты с ЭЯФ КПЛ (L43.82) СОР (n=86) были распределены на две основные клинические группы. В составе микрофлоры эрозивно-язвенных элементов у пациентов I (n=46) и II (n=40) основных клинических групп наблюдается разница в количественном содержании *Candida spp.*: в 26,08% количестве от 3,0 до 5,0 Lg КОЕ/ед, в 47,5% случаев от 4,0 до 6,0 Lg КОЕ/ед соответственно.

Основные клинические группы были разделены на равные клинические подгруппы Ia (n=23), IIa (n=23), Ib (n=20), IIb (n=20). Для основных клинических подгрупп Ia и IIa применяли разработанный, внедренный и запатентованный комплекс местного лечения [6] (описан ниже), в основных клинических подгруппах Ib и IIb в виде сравнения применен метод лечения согласно Федеральным клиническим рекомендациям [3]. Группа сравнения включала 25 пациентов с типичной формой КПЛ (L43.80) СОР и явилась относительным критерием нормы во всем периоде динамического наблюдения.

Местное лечение ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР включало использование озонотерапии на аппарате Prozone, аппликации 0,2% геля гиалуроновой кислоты (Hy + Al Gel), 0,5% преднизолоновой мази и саморассасывающего пластиря Ora-Aid. Эрозивно-язвенные элементы на слизистой оболочке обрабатывались с использованием препарата, содержащего антисептик широкого спектра действия - цеталконий

хлорид (1 аппликация, длительность 60 с, 7 дней), озонотерапии аппаратом Prozone (7 процедур, длительность воздействия 6 с, расстояние от слизистой 1-2 мм), а также обработки их поверхности 0,5% преднизолоновой мазью (3 раза в день, 7 дней). В домашних условиях пациенты самостоятельно проводили высушивание поверхности слизистой и закрытие самoadгезивным пластирем Ora-Aid 3 раза в день до полного его растворения с кратностью 3 раза в день в течение 6 дней.

Эффективность лечения у пациентов с ЭЯФ КПЛ СОР оценивалась на основании нивелирования субъективных ощущений (жжения, покалывания и натяжения), изменения состава микрофлоры поверхности эрозивно-язвенных элементов и pH ротовой жидкости. В группе сравнения с типичной формой КПЛ СОР проводилось динамическое наблюдение, в том числе коррекция гигиены и санация полости рта, устранение травмирующих факторов.

До и после местного лечения (в среднем на 21 день) нами проведено сравнительное цитологическое изучение состава букального эпителия. В клетках букального эпителия проводили оценку уровня цитоплазматических и кариологических аномалий. Затем проводили расчет следующих клеток в букальной цитограмме: с микроядрами, протрузиями, двуядерных клеток (в том числе – со сдавленными ядрами), с конденсацией хроматина, кариорексисом, кариопикнозом, кариолизисом, апоптозными тельцами. Забор материала для исследования букального эпителия осуществлялся на первый день исследования и на момент окончания местного лечения на 21-й день.

Для окрашивания использовали окраску по Романовскому-Гимзе. Выбирали отдельно лежащие клетки и фотографировали. Проводили анализ от 100 до 1000 отдельно лежащих, с непрерывными краями, клеток. Препараты рассматривали при увеличении  $\times 630$  с иммерсией на микроскопе Leica DM 2500 (Германия).

Исходя из объемов выборки, для соответствия различий между зоной гиперемии и зоной эрозивно-язвенных элементов использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, что явилось оправданным критерием в условиях небольшого объема групп (<160 наблюдений). Для внутригрупповых сравнений до и после местного лечения использовали непараметри-

Таблица 1

**Динамика частоты встречаемости клеток с ядерными аномалиями в цитограмме букального эпителия (с ретикулярной сетки и зоны гиперемии) у пациентов I и II основных клинических подгрупп до и после комплекса местного лечения**

Показатель	Ia основная клинич. подгруппа ЭЯФ КПЛ СОР (предложенное лечение) (n=23)	Ib основная клинич. подгруппа ЭЯФ КПЛ СОР (лечение по Федеральным клинич. рекомендациям) (n=23)	IIa основная клинич. подгруппа ЭЯФ КПЛ СОР (предложенное лечение) (n=20)	IIb основная клинич. подгруппа ЭЯФ КПЛ СОР (лечение по Федеральным клинич. рекомендациям) (n=20)	Группа сравнения, типичная форма КПЛ СОР (n=25)
1	2	3	4	5	6
<b>Сравнения:</b> между группами Ia, Ib, IIa, IIb и группой сравнения до лечения согласно критерию Манна-Уитни ( $p$ ), межгрупповые сравнения между группой Ia и Ib, IIa и IIb до лечения согласно критерию Манна-Уитни ( $p_1$ ), межгрупповые сравнения между группой Ia, Ib, IIa и IIb после лечения и группой сравнения согласно критерию Манна-Уитни ( $p_2$ ), внутригрупповые сравнения согласно критерию Вилкоксона для подгрупп Ia, Ib, IIa и IIb до лечения и после лечения ( $p_3$ ), межгрупповые сравнения между группой Ia и Ib, IIa и IIb после лечения согласно критерию Манна-Уитни ( $p_4$ ).					
Микроядро до лечения	2,16±0,37 $p=0,225$	2,12±0,23 $p=0,289$	2,18±0,37 $p=0,218$	2,27±0,25 $p=0,204$	1,82±0,47
	$Z=0,245, p_1=0,806$		$Z=0,256, p_1=0,798$		
Микроядро после лечения	1,91±0,09 $p_2=0,565, p_3=0,183$	2,17±0,23 $p_2=0,276, p_3=0,456$	1,85±0,15 $p_2=0,865, p_3=0,423$	2,19±0,16 $p_2=0,233, p_3=0,827$	0,75±0,35
	$Z=0,938, p_4=0,348$		$Z=1,138, p_4=0,255$		
Протрузия микроядра до лечения	1,10±0,05 $p=0,149$	0,92±0,34 $p=0,274$	1,19±0,45 $p=0,254$	1,17±0,36 $p=0,247$	0,69±0,11
	$Z=0,650, p_1=0,516$		$Z=0,150, p_1=0,881$		
Протрузия микроядра после лечения	0,81±0,19 $p_2=0,615, p_3=0,189$	0,93±0,07 $p_2=0,487, p_3=0,934$	0,79±0,23, $p_2=0,891, p_3=0,401$	0,93±0,05, $p_2=0,435, p_3=0,455$	6,03±0,17
	$Z=0,357, p_4=0,721$		$Z=0,877, p_4=0,384$		
Протрузия микроядра (типа «язык») до лечения	0,43±0,17 $p=0,163$	0,37±0,15 $p=0,101$	0,43±0,17 $p=0,163$	0,85±0,11 $p=0,201$	2,93±0,26
	$Z=0,215, p_1=0,829$		$Z=1,178, p_1=0,239$		
Протрузия микроядра (типа «язык») после лечения	0,66±0,24 $p_2=0,799, p_3=0,207$	0,71±0,29 $p_2=0,786, p_3=0,160$	0,68±0,40 $p_2=0,898, p_3=0,417$	0,71±0,23 $p_2=0,842, p_3=0,472$	0,55±0,14
	$Z=0,182, p_4=0,856$		$Z=0,384, p_4=0,701$		
<b>Цитогенетические нарушения</b>					
Кариопикноз до лечения	6,03±0,47 $p=0,812$	5,87±0,41 $p=0,741$	6,43±0,40 $p=0,399$	6,40±0,33 $p=0,316$	0,55±0,14
	$Z=0,420, p_1=0,674$		$Z=0,209, p_1=0,834$		
Кариопикноз после лечения	6,02±0,06 $p_2=0,982, p_3=0,941$	6,32±0,28 $p_2=0,453, p_3=0,234$	5,99±0,03 <sup>&amp;</sup> $p_2=0,822, p_3=0,254$	6,18±0,06 $p_2=0,259, p_3=0,804$	0,29±0,26
	$Z=0,420, p_4=0,674$		$Z=1,972, p_4=0,049$		
Кареорексис до лечения	2,95±0,34 $p=0,806$	2,94±0,27 $p=0,814$	3,85±0,14 <sup>†</sup> $p=0,009$	3,67±0,21 $p=0,066$	0,29±0,26
	$Z=0,193, p_1=0,847$		$Z=0,706, p_1=0,480$		
Кареорексис после лечения	2,39±0,31 $p_2=0,209, p_3=0,199$	2,69±0,31 $p_2=0,498, p_3=0,494$	2,89±0,06 <sup>***</sup> $p_2=0,877, p_3<0,001$	2,85±0,05 <sup>***</sup> $p_2=0,846, p_3<0,001$	0,29±0,26
	$Z=0,654, p_4=0,513$		$Z=0,551, p_4=0,582$		
Кариолизис до лечения	0,52±0,30 $p=0,910$	0,57±0,31 $p=0,912$	0,85±0,10 $p=0,096$	0,82±0,20 $p=0,108$	0,29±0,26
	$Z=0,111, p_1=0,912$		$Z=0,091, p_1=0,927$		
Кариолизис после лечения	0,56±0,12 $p_2=0,977, p_3=0,895$	0,67±0,15 $p_2=0,569, p_3=0,589$	0,56±0,13 <sup>*</sup> $p_2=0,932, p_3=0,048$	0,72±0,15 $p_2=0,132, p_3=0,299$	0,29±0,26
	$Z=1,202, p_4=0,229$		$Z=1,389, p_4=0,165$		

Окончание табл. 1

Показатели пролиферации ядра					
1	2	3	4	5	6
Насечка ядра до лечения	4,67±0,55 <i>p</i> =0,802	4,41±0,42 <i>p</i> =0,765	4,67±0,15 <i>p</i> =0,741	4,96±0,05 <i>p</i> =0,126	4,51±0,49
	<i>Z</i> =1,655, <i>p</i> <sub>1</sub> =0,098		<i>Z</i> =1,603, <i>p</i> <sub>1</sub> =0,109		
Насечка ядра после лечения	4,55±0,13 <i>p</i> <sub>2</sub> =0,888, <i>p</i> <sub>3</sub> =0,731	4,64±0,26 <i>p</i> <sub>2</sub> =0,707, <i>p</i> <sub>3</sub> =0,567	4,49±0,02 <sup>&amp;</sup> <i>p</i> <sub>2</sub> =0,913, <i>p</i> <sub>3</sub> =0,109	4,71±0,09 <i>p</i> <sub>2</sub> =0,798, <i>p</i> <sub>3</sub> =0,099	17,28±1,73
	<i>Z</i> =0,330, <i>p</i> <sub>4</sub> =0,741		<i>Z</i> =1,958, <i>p</i> <sub>4</sub> =0,05		
Апоптозный индекс (АИ)					
Сумма нарушений АИ до лечения	17,86±2,25 <i>p</i> =0,811	17,21±2,13 <i>p</i> =0,901	19,57±1,78 <i>p</i> =0,420	20,14±1,51 <i>p</i> =0,199	17,28±1,73
	<i>Z</i> =0,405, <i>p</i> <sub>1</sub> =0,685		<i>Z</i> =0,331, <i>p</i> <sub>1</sub> =0,741		
Сумма нарушений АИ после лечения	16,90±1,14 <i>p</i> <sub>2</sub> =0,309, <i>p</i> <sub>3</sub> =0,405	18,13±1,59 <i>p</i> <sub>2</sub> =0,367, <i>p</i> <sub>3</sub> =0,355	17,25±0,66 <i>p</i> <sub>2</sub> =0,908, <i>p</i> <sub>3</sub> =0,211	18,29±0,79 <i>p</i> <sub>2</sub> =0,261, <i>p</i> <sub>3</sub> =0,349	
	<i>Z</i> =1,116, <i>p</i> <sub>4</sub> =0,264		<i>Z</i> =1,715, <i>p</i> <sub>4</sub> =0,086		

Примечание. В табл.1 и 2: <sup>†</sup> - различия до лечения статистически значимы по сравнению с показателями группы сравнения при  $p<0,01$ ; <sup>\*</sup>, <sup>\*\*</sup>, <sup>\*\*\*</sup> - различия после лечения статистически значимы по сравнению с показателями до лечения при уровне значимости  $p<0,1$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,01$  и  $p<0,001$  соответственно; <sup>&</sup>, <sup>&&</sup>, <sup>&&&</sup> - различия статистически значимы после лечения между основными клиническими подгруппами Ia и Ib, IIa и IIb при  $p<0,1$ ,  $p<0,05$  и  $p<0,001$  соответственно.

ческий критерий Вилкоксона, применяемый для сравнения показателей зависимых выборок. Считали, что имеются статистически значимые различия в данных изучаемых показателей цитограмм буккального эпителия, если р-уровень отклонения нулевой гипотезы был меньше 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведенный статистический анализ ядерных аберраций в виде цитогенетических нарушений, показателей завершения деструкции, пролиферации ядра в цитограмме буккального эпителия показал, что значимые различия до проводимого местного комплекса лечения между типичной и эрозивно-язвенной формами КПЛ СОР наблюдались только в показателе завершения деструкции ядра, проявляющемуся в распаде клеточно-го ядра на части, причем эти проявления более наглядны во II основной клинической группе с преобладанием в микробиоте полости рта *Candida spp* (табл. 1).

Проводимое местное лечение с использованием разработанного способа или согласно клиническим рекомендациям не выявило статистических различий ( $p>0,1$ ) в показателях частоты встречаемости клеток с ядерными аномалиями в цитограмме буккального эпителия пациентов с эрозивно-язвенной и типичной формами КПЛ СОР.

В результате проводимого местного лечения в цитограммах буккального эпителия наблюдалась динамика уменьшения частоты клеток с распа-

дом части ядра, полученных от пациентов II основной клинической группы ( $p<0,001$ ). Для пациентов с преобладанием в составе микробиоты полости рта высоких титров *Candida spp* разработанный комплекс местного лечения способствовал значимому уменьшению встречаемости клеток с дегенеративным изменением ядра ( $p<0,05$ ) в цитограмме буккального эпителия, полученного с зоны ретикулярной сетки и зоны гиперемии. Разработанный способ местного лечения у данной категории пациентов также способствовал более значимому снижению в цитограмме буккального эпителия частоты встречаемости клеток с пролиферацией ядра в виде насечек, по сравнению с группой пациентов, получавших лечение согласно клиническим рекомендациям ( $p=0,05$ ) (табл. 1).

В целом согласно результатам расчета суммы нарушений апоптозного индекса в цитограмме буккального эпителия, полученного с поверхности ретикулярной сетки и зоны гиперемии, её значение после лечения разработанным методом было значимо меньше при уровне  $p<0,1$  по сравнению с лечением согласно Федеральным клиническим рекомендациям. Динамика стабилизации суммы нарушений апоптозного индекса в цитограмме буккального эпителия более наглядна у пациентов с преобладанием в микробиоте полости рта высоких титров *Candida spp*. (табл. 1).

Анализ цитограмм буккального эпителия до и после местного лечения

показал, что лечение способствовало значимым различиям в показателе деструкции ядра, проявляющемуся в распаде клеточного ядра на части для первой и второй основных клинических подгрупп независимо от применяемого метода, но для пациентов II основной клинической группы с преобладанием составе микробиоты полости рта высоких титров *Candida spp* эффект был более выраженным ( $p<0,001$ ). При этом влияние разработанного метода местного лечения явилось критерием для снижения в цитограмме буккального эпителия частоты встречаемости деструкции ядра, проявляющемуся в распаде клеточного ядра на части по сравнению с лечением согласно клиническим рекомендациям: для пациентов I основной клинической подгруппы при  $p<0,05$ , для пациентов II основной клинической группы при  $p<0,001$ .

Наибольший эффект от разработанного метода местного лечения наблюдался у пациентов IIa основной клинической подгруппы с преобладанием в микробиоте полости рта высоких титров *Candida spp*. В цитограмме буккального эпителия, полученного после местного лечения, значимо уменьшилась частота клеток с микроядрами ( $p<0,01$ ), а частота дегенеративного изменения ядра уменьшилась при  $p<0,05$ .

В Ia и IIa клинических подгруппах пациентов с выявленными в микробиоте полости рта *Candida spp*. в цитограмме буккального эпителия наблюдалось снижение частоты цитогенети-

Таблица 2

**Динамика изменения частоты встречаемости клеток с ядерными аномалиями в цитограмме bukkального эпителия (с поверхности эрозивно-язвенных элементов) у пациентов I и II клинических подгрупп с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР до и после лечения**

Показатель	Ia основная клинич. подгруппа ЭЯФ КПЛ СОР (предложенное лечение) (n=23)	Ib основная клинич. подгруппа ЭЯФ КПЛ СОР (лечение по Федеральным клинич. рекомендациям (n=23)	IIa основная клинич. подгруппа ЭЯФ КПЛ СОР (предложенное лечение) (n=20)	IIb основная клинич. подгруппа ЭЯФ КПЛ СОР (лечение по Федеральным клинич. рекомендациям) (n=20)
<b>Сравнения:</b> межгрупповые сравнения между группой Ia и Ib, IIa и IIb до лечения согласно критерию Манна-Уитни ( $p_1$ ), внутригрупповые сравнения согласно критерию Вилкоксона для подгрупп Ia и Ib, IIa и IIb до лечения и после лечения ( $p_2$ ), межгрупповые сравнения между группой Ia и Ib, IIa и IIb до лечения согласно критерию Манна-Уитни ( $p_3$ ).				
Микроядро до лечения	2,35±0,25	2,33±0,18	2,92±0,17	2,84±0,19
	$Z=0,134, p_1=0,893$		$Z=0,206, p_1=0,837$	
Микроядро после лечения	1,84±0,09, $p_2=0,204$	2,05±0,13, $p_2=0,223$	1,99±0,14**, &, $p_2=0,002$	2,54±0,09, $p_2=0,199$
	$Z=1,007, p_3=0,314$		$Z=2,095, p_3=0,036$	
Протрузия микроядра до лечения	1,18±0,32	1,24±0,28	1,27±0,26	1,19±0,25
	$Z=0,201, p_1=0,841$		$Z=0,245, p_1=0,806$	
Протрузия микроядра после лечения	0,74±0,05, $p_2=0,187$	0,79±0,04, $p_2=0,202$	0,77±0,06, &, $p_2=0,055$	0,98±0,06, $p_2=0,093$
	$Z=0,177, p_3=0,860$		$Z=1,945, p_3=0,052$	
Протрузия микроядра (типа «язык») до лечения	0,64±0,04	0,60±0,07	0,95±0,05	0,85±0,11
	$Z=0,145, p_1=0,885$		$Z=1,178, p_1=0,239$	
Протрузия микроядра (типа «язык») после лечения	0,68±0,02, $p_2=0,877$	0,68±0,03, $p_2=0,819$	0,70±0,04**, $p_2=0,004$	0,68±0,05, $p_2=0,220$
	$Z=0,024, p_3=0,981$		$Z=0,181, p_3=0,856$	
<b>Показатели завершения деструкции ядра</b>				
Кариопикноз до лечения	6,51±0,39	6,67±0,40	6,90±0,33	6,89±0,28
	$Z=0,311, p_1=0,756$		$Z=0,108, p_1=0,914$	
Кариопикноз после лечения	6,14±0,06, $p_2=0,314$	6,29±0,05, $p_2=0,345$	6,18±0,06, &, $p_2=0,078$	6,44±0,07, $p_2=0,312$
	$Z=1,412, p_3=0,158$		$Z=1,962, p_3=0,049$	
Кареорексис до лечения	4,06±0,28	4,18±0,21	5,67±0,21	5,79±0,18
	$Z=0,821, p_1=0,412$		$Z=0,760, p_1=0,447$	
Кареорексис после лечения	3,14±0,08**, &&, $p_2=0,009$	3,59±0,08*, $p_2=0,05$	3,35±0,09***, &&&, $p_2<0,001$	4,39±0,16***, $p_2<0,001$
	$Z=2,212, p_3=0,027$		$Z=3,451, p_3<0,001$	
Кариолизис до лечения	0,72±0,15	0,71±0,10	1,08±0,13	1,04±0,14
	$Z=0,094, p_1=0,921$		$Z=0,181, p_1=0,856$	
Кариолизис после лечения	0,64±0,06, $p_2=0,377$	0,66±0,07, $p_2=0,404$	0,72±0,08*, $p_2=0,011$	0,89±0,06, $p_2=0,211$
	$Z=0,164, p_3=0,869$		$Z=1,093, p_3=0,274$	
<b>Показатели пролиферации ядра</b>				
Насечка ядра до лечения	4,62 ± 0,09	4,70±0,07	5,16±0,09	5,27±0,08
	$Z=1,003, p_1=0,316$		$Z=1,062, p_1=0,288$	
Насечка ядра после лечения	4,55±0,07, $p_2=0,234$	4,59±0,07, $p_2=0,310$	4,65±0,07***, &&&, $p_2<0,001$	5,03±0,04*, $p_2=0,045$
	$Z=0,217, p_3=0,828$		$Z=3,319, p_3<0,001$	
<b>Апоптозный индекс (АИ)</b>				
Сумма нарушений АИ до лечения	20,08±1,52	20,43±1,31	23,95±1,24	23,87±1,23
	$Z=0,211, p_1=0,833$		$Z=0,205, p_1=0,838$	
Сумма нарушений АИ после лечения	17,73±0,43*, $p_2=0,234$	18,65±0,47, $p_2=0,453$	18,36±0,54***, &, $p_2<0,001$	20,95±0,53, $p_2=0,069$
	$Z=1,678, p_3=0,093$		$Z=2,478, p_3=0,013$	

ческого показателя в виде протрузии микроядра (при  $p<0,1$ ), насечки ядра (при  $p<0,01$ ), при этом данные показатели при применении разработанного метода местного лечения более значительны (при  $p<0,1$  и при  $p<0,001$  соответственно) по сравнению с лечением согласно Федеральным клиническим рекомендациям.

Уменьшение частоты встречаемости в цитограмме бокального эпителия показателя завершения деструкции ядра было достигнуто только в группе пациентов с преобладанием в микробиоте полости рта *Candida spp* и получавших разработанный метод местного лечения (подгруппа IIa) при уровне значимости  $p<0,1$  (табл.2).

При расчете суммы нарушений апоптозного индекса наблюдается его значимое уменьшение после местного лечения (при  $p<0,1$ ) для группы пациентов с кандидозом, независимо от метода лечения, но при разработанном комплексе этот эффект был более выраженным (при  $p<0,001$ ), при этом его различия в значимости после лечения в подгруппах IIa и IIb достигают  $p<0,05$ .

Таким образом, у пациентов с ЭЯФ КПЛ СОР влияние разработанного метода лечения способствовало снижению в цитограмме бокального эпителия частоты встречаемости нарушений в микроядре, а также показателей завершения деструкции ядра.

**Обсуждение.** При обследовании были выявлены клинические проявления различных форм красного плоского лишая (типичной, эрозивно-язвенной, гиперкератотической, буллезной и атипичной), возраст пациентов варьировал от 31 до 60 лет, путем отбора клинически дообследовано 111 пациентов с наличием эрозивно-язвенной (L43.82) формы КПЛ СОР ( $n=86$ ) и типичной формы (L43.80) ( $n=25$ ), что противоречит данным, полученным Irani S. и соавт. [16].

Существует несколько исследований, посвященных изучению частоты микроядер у пациентов с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР, но в них оцениваются только микроядерные клетки. Анализ данных цитограмм бокального эпителия полученной с зоны ретикулярной сетки и эрозивно-язвенных элементов до лечения показал статистически значимое повышение клеток с микроядрами в 1,42 раза с зоны поверхности эрозий и язв при ЭЯФ (L43.82) КПЛ, чем с зоны ретикулярной сетки при типичной форме КПЛ (L43.80) СОР ( $p<0,05$ ). Наши данные приближаются к данным, полученным Sanchez-Siles M. и соавт. [21].

По данным Сериковой О.В. и соавт.

[1], в цитологических препаратах общее число клеток с аномалиями, а также частота встречаемости некоторых ядерных аберраций (микроядер, кариорексиса, кариопикноза) были выше при ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР, а частота встречаемости некоторых показателей деструкции ядра (кариолизис и перинуклеарные вакуоли) была ниже, чем в контрольной группе ( $p<0,05$ ). На поверхности эрозивно-язвенных элементов превалировало число клеток с нарушениями по сравнению с зоной вне нарушений ( $p<0,01$ ) [1, 2, 4]. В исследовании пациентов с клиническим диагнозом ЭЯФ КПЛ СОР Buajeef et al. также обнаружили значительно повышенную частоту микроядер [9]. При проведении клиническо-лабораторного исследования нами учтены данные цитограмм бокального эпителия, полученные у 86 пациентов с ЭЯФ (L43.82) КПЛ СОР. При анализе данных цитограмм поверхности ретикулярной сетки и зоны гиперемии до и после местного лечения получены значимые различия в показателе завершения деструкции ядра, проявляющемся в распаде клеточного ядра на части, при этом изучаемый показатель более нагляден у пациентов II основной клинической группы с преобладанием в микробиоте полости рта *Candida spp*. Влияние разработанного способа местного лечения [6] явилось важным критерием, способствующим снижению частоты деструкции ядра в цитограмме бокального эпителия для пациентов I основной клинической группы при  $p<0,05$ , для пациентов II основной клинической группы при  $p<0,001$ . В цитограмме бокального эпителия значимо уменьшилась частота клеток с кариологическими повреждениями - микроядрами ( $p<0,01$ ), дегенеративным изменением ядра при  $p<0,05$ . В цитограммах, полученных с поверхности эрозивно-язвенных элементов пациентов Ia и IIa клинических подгрупп с выявленными в микробиоте полости рта *Candida spp*, наблюдалось снижение частоты цитогенетического показателя в виде протрузии микроядра (при  $p<0,1$ ), насечки ядра (при  $p<0,01$ ), при этом данные показатели при применении разработанного метода местного лечения более значительны (при  $p<0,1$  и при  $p<0,001$  соответственно), уменьшение частоты встречаемости показателя завершения деструкции ядра было достигнуто только в клинической подгруппе IIa при уровне значимости  $p<0,1$ .

Проявление хронического воспаления на слизистой оболочке полости рта

при ЭЯФ (L43.82) КПЛ в основном имеет признаки макрофагальной реакции и подвергается оксидативному стрессу, который способствует выработке эндогенных активных форм кислорода и азота, их дисбаланс оказывает прямое токсическое воздействие на ткани. Это вызывает пролиферативный ответ, который в свою очередь способствует возникновению генетических повреждений, увеличивая степень вероятности ошибки при репликации ДНК, нарастании в нем генетической нестабильности [13], что согласуется с нашими данными.

Оценка и анализ цитогенетических нарушений, показателей пролиферации и проявлений апоптоза в цитограмме бокального эпителия могут применяться как дифференцированный подход в диагностике, контроле течения различных форм КПЛ СОР и соблюдении принципов онконастороженности [5].

Кариопикноз, кариорексис и кариолизис являются терминальной стадией деструкции эпителиоцитов. Снижение численности данных клеток в основных клинических группах с разработанным способом местного лечения коррелирует со снижением степени гиперкератоза и восстановлением структуры слизистой оболочки рта.

**Заключение.** Влияние разработанного способа местного лечения, включающего комплекс озонотерапии на аппарате Prozone, аппликаций 0,2% геля гиалуроновой кислоты (Hy + Al Gel), 0,5% преднизолоновой мази и закрытия поверхности эрозивно-язвенных элементов саморассасывающимся пластырем Ora-Aid, способствует снижению частоты встречаемости клеток с пролиферацией ядра в виде насечек, уменьшению частоты клеток с микроядрами ( $p<0,01$ ), дегенеративными изменениями ядра ( $p<0,05$ ) по сравнению с лечением согласно Федеральным клиническим рекомендациям ( $p=0,05$ ). В клинических подгруппах пациентов с превалированием в составе микробиоты полости рта высоких титров *Candida spp*. влияние разработанного способа способствовало снижению частоты протрузии микроядра (при  $p<0,1$ ), насечки ядра (при  $p<0,01$ ), показателя завершения деструкции ядра ( $p<0,1$ ).

В заключение следует отметить, что цитологическое исследование бокального эпителия является чувствительным, неинвазивным методом, позволяющим получить четкую информацию о состоянии клеток эпителия, в частности о повреждении их ДНК, про-

лиферативном потенциале базальных клеток и клеточной гибели, которые считаются основными принципами онконастороженности.

## Литература

1. Аномалии в клетках букального эпителия у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / О.В. Серикова, В.Н. Калаев, А.Ю. Васильева, Е.А. Калаева. // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. № 5. С.7-14.
2. Встречаемость ядерных аномалий в клетках букального эпителия пациенток с красным плоским лишаем / В.Н. Калаев, А.Ю. Васильева, О.В. Серикова [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. 2020. Т.4, №23. С.51-59.
3. Исследование аномалий в клетках букального эпителия у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта и губ / О.В. Серикова, В.Н. Калаев, А.Ю. Васильева [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2019. Т.15, №3.С.611-616.
4. Олисова О.Ю., Чикин В.В., Минеева А.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных красным плоским лишаем. Москва, 2015.166 с.
5. Способ дифференциальной диагностики красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Усманова И.Н., Гурьевская О.А., Хисматуллина З.Р. [и др.]. Патент на изобретение RU 2789238 С1, опубликовано 31.01.2023, Бюлл. 4. Method of differential diagnosis of red squamous lichen planus of the oral mucosa / Usmanova I.N., Gurievskaya O.A., Hismatullina Z.R. [et al.] Patent for invention RU 2789238 C1, published 31.01.2023, Bulletin 4.
6. Способ местного лечения эрозивно-язвенной формы плоского лишая слизистой оболочки рта / Усманова И.Н., Гурьевская О.А., Хисматуллина З.Р. [и др.]. Патент на изобретение RU 2790528 С1, опубликовано 22.02.2023, Бюлл. 6. Method of local treatment of erosive and ulcerative form of squamous lichen planus of the oral mucosa / Usmanova I.N. Gurievskaya O.A., Hismatullina Z.R. [et.al.] Patent RU 2790528 C1, effective from 22.02.2023, Bulletin No. 6.
7. Цитологический метод исследования в диагностике и лечении красного плоского лишая слизистой полости рта. / С.В. Поройский, И.В. Фирсова, Ю.А. Македонова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2019. Т.69, №1. С. 96-99.
8. Alrashdan M.S., Cirillo N., McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update // Arch Dermatol Res. 2016. Vol. 308, No. 8. P.539. DOI: 10.1007/s00403-016-1667-2
9. Buajeeb W., Kraivaphan P., Amornchat C., Triratana T. Frequency of micronucleated exfoliated cells in oral lichen planus // Mutat Res. 2007. Vol. 627, No.2, P. 191-6. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2006.10.010
10. De Porras-Carrión T., González-Moles M.Á. Warnakulasuriya S., Ramos-García P. Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis // Clin Oral Investig. 2022. Vol. 26, No. 2. P. 1391-1408. DOI: 10.1007/s00784-021-04114-0
11. Experimental morphologic study of reparative processes in erosive lesions of the oral mucosa / S. V. Poroisky, N. N. Trigolos, J. A. Macedonova [et al.] // General Dentistry. 2018. Vol. 66, No. 4. P.5-9. PMID: 29964256
12. Gambino A., Cabras M., Cafaro A., Broccoletti R., Carossa S., Hopper C. / In-vivo usefulness of optical coherence tomography in atrophic-erosive oral lichen planus: Comparison between histopathological and ultrastructural findings // J. Photochem Photobiol B. 2020. Vol. 211. P.11. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2020.112009
13. Golz L., Memmert S., Rath-Deschner B., Jäger A., Appel T., Baumgarten G. / LPS from P. gingivalis and hypoxia increases oxidative stress in periodontal ligament fibroblasts and contributes to periodontitis // Mediat. Inflamm. 2014. Vol. 2014. P. 986264. DOI: 10.1155/2014/986264
14. Gotmare S.S., Gupta A.A., Waghmare M. A Comparison of Proliferative Capacity of Reticular and Erosive Variants of Oral Lichen Planus by Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions Method // Journal of Microscopy and Ultrastructure. 2023. Vol. 11, No.1. P. 12-16. DOI: 10.4103/jmau.jmau\_104\_20.
15. Iocca O., Sollecito T.P., Alawi F., Weinstein G.S., Newman J.G., De Virgilio A. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype // Head Neck. 2020. Vol. 42, No.3. P. 539-555. DOI: 10.1002/hed.26006
16. Irani S., Esfahani A.M., Ghorbani A. Dysplastic change rate in cases of oral lichen planus: A retrospective study of 112 cases in an Iranian population // J. Oral Maxillofac Pathol. 2016. Vol. 20, No.3. P. 395-399. DOI: 10.4103/0973-029X.190911
17. Jones K.B., Jordan R. White lesions in the oral cavity: clinical presentation, diagnosis, and treatment // Semin Cutan Med Surg. 2015. Vol. 34, No.4. P. 161-70. DOI: 10.12788/j.sder.2015.0180
18. Lauritano D., Arrica M., Lucchese A., Valente M., Pannone G., Lajolo C., Ninivaggi R., Petrucci M. / Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: a retrospective analysis // Head Face Med. 2016. Vol.12. P.18. DOI: 10.1186/s13005-016-0115-z
19. Lavaee F., Majd M. / Evaluation of the Association between Oral Lichen Planus and Hypothyroidism: a Retrospective Comparative Study // J. Dent (Shiraz). 2016. Vol. 17, No. 1. P. 38-42 PMID: 26966707; PMCID: PMC4771051.
20. Li C., Tang X., Zheng X., Ge S., Wen H., Lin X., Chen Z., Lu L. Global Prevalence and Incidence Estimates of Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Dermatol. 2020. Vol. 156, No. 2. P.172-181. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.3797.
21. Sanchez-Siles M., Ros-Llor I., Camacho-Alonso F., Lopez-Jornet P. A novel application of the buccal micronucleus cytome assay in oral lichen planus: a pilot study // Arch Oral Biol. 2011. Vol. 56, No. 10. P.1148-53. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2011.02.019

## ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

Т.А. Баянова, З.А. Зайкова

# ВЕТРЯНАЯ ОСПА И ОПОЯСЫВАЮЩИЙ ЛИШАЙ: ДИНАМИКА ИНЦИДЕНТНОСТИ И ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.11

УДК [616.914+616.834-002.152]-039.3-084

Изучена динамика инцидентности ветряной оспы и опоясывающего лишая населения Иркутской области и г. Иркутска на фоне проводимой селективной вакцинации. На фоне снижения инцидентности ветряной оспы в 2021–2022 гг. отмечался рост показателя среди разных возрастных групп населения, наиболее значимый – среди детей до 6 лет. Согласно прогнозу, в 2023 г. уровень инцидентности существенно не изменится. Селективная тактика вакцинации не позволяет существенно влиять на инцидентность ветряной оспы. Заболеваемость опоясывающим лишаем в регионе превышает общероссийский уровень.

**Ключевые слова:** ветряная оспа, опоясывающий лишай, инцидентность, вакцинопрофилактика.

The dynamics of the incidence of chickenpox and herpes zoster in the population of the Irkutsk region and the city of Irkutsk against the background of ongoing selective vaccination was studied. Against the background of a decrease in the incidence of chickenpox, in 2021–2022 there was an increase in the indicator among different age groups of the population, the most significant being among children under 6 years of age. According to the forecast, in 2023 the incidence rate will not change significantly. Selective vaccination tactics do not significantly affect the incidence of chickenpox ( $p = -0.217; -0.7; p > 0.05$ ). The incidence of shingles in the region exceeds the national level.

**Keywords:** chicken pox, shingles, incidence, vaccination.

**Введение.** Ветряная оспа (ВО) и опоясывающий лишай (ОЛ) (опоясывающий герпес) – две самостоятельные и в то же время различные по клиническим проявлениям нозологические формы, этиологическим агентом которых является один возбудитель: вирус герпеса человека 3-го типа (*Varicella Zoster virus*). ВО относится к группе высоко контагиозных острых вирусных заболеваний с воздушно-капельным путём передачи, нередко приводящих к серьезным осложнениям [2, 5]. Ежегодно по величине экономического ущерба ВО лидирует среди инфекционных заболеваний [9]. Убiquитарное распространение возбудителя, высокий уровень инцидентности, недостаточно эффективные профилактические мероприятия, рост частоты герпесвирусных инфекций у иммунокомпрометированных лиц определяют актуальность проблемы данных заболеваний [7, 11]. Причинным фактором развития ОЛ у лиц с дефектами иммунной системы является ВО, перенесенная в детстве. В РФ статистический учет случаев ОЛ внедрен с 2019 г.

В РФ вакцинопрофилактика ВО введена в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям с 2014 г., вакцинации подлежат

дети и взрослые из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу, ранее не привитые и не болевшие ветряной оспой. Некоторые субъекты РФ успешно осуществляют плановую вакцинацию в соответствии с действующими региональными календарями профилактических прививок и региональными программами вакцинопрофилактики [3, 6, 12].

Одним из основных документов, определяющих государственную политику в области развития иммунопрофилактики в РФ, является Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г. Одним из направлений решения задач Стратегии обозначено совершенствование национального календаря прививок, в том числе включение в него вакцины для профилактики ВО для когортной вакцинации. Однако учитывая региональные особенности эпидемиологии ВО, необходимо пересмотреть подходы к организации вакцинации.

**Цель исследования** – изучить динамику инцидентности ветряной оспы и опоясывающего лишая населения Иркутской области и г. Иркутска на фоне проводимой селективной вакцинации.

**Материалы и методы исследования.** Проведено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование за период 2013–2022 гг. по материалам Иркутской области. Инцидентность ВО среди разных возрастных групп населения Иркутской области и г. Иркутска рассчитана по данным отчетной формы № 2 «Све-

дения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» Управления Роспотребнадзора. Динамика числа вакцинированных представлена по данным отчетной формы № 5 «Сведения о профилактических прививках» за 2014–2022 гг.

Показатели инцидентности ВО и ОЛ по годам были рассчитаны с использованием численности разных возрастных групп и совокупного населения Иркутской области и г. Иркутска на начало календарного года по данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Иркутской области (Иркутскстат).

Для расчета прогнозных показателей ВО на 2023 г. на сравниваемых территориях применен статистический метод прогнозирования, основой которого являлась оценка динамических рядов, выбор линии тренда по уровню достоверности аппроксимации ( $R^2$ ), построение линии тренда со сглаженной кривой. Расчет произведен по уравнению регрессии.

Для оценки статистической значимости различий относительных показателей рассчитаны доверительные интервалы с уровнем значимости 95% (95% ДИ). Уравнения регрессии, коэффициенты корреляции, графическая обработка данных выполнены с помощью программы Excel (Windows 2010).

**Результаты и обсуждение.** За период наблюдения показатели инцидентности ВО совокупного населения в Иркутской области были распределены неравномерно. Среднемноголетний показатель (СМП) составил 593,2

[521,5÷673,9] на 100 тыс. населения, среднегодовой темп снижения 0,9%. Период 2014-2020 гг. характеризовался снижением уровня инцидентности: с 833,4 [822,0÷844,8] до 507,6 [498,6÷516,6], с последующим увеличением до 813,7 [802,2÷825,2] на 100 тыс. в 2022 гг. (рис. 1).

В структуре заболевших в регионе превалировали дети до 17 лет, среднемноголетний показатель составил  $91,1 \pm 0,2\%$ . ВО регистрировалась среди всех возрастных групп детского населения: удельный вес детей до 1 года составил  $3,1 \pm 0,05\%$ ; детей 1-2 лет –  $14,2 \pm 0,4$ , весомый вклад внесли дети в возрасте 3-6 лет –  $62,4 \pm 0,5$ ; доля детей 7-14 и 15-17 лет составила  $20,3 \pm 0,3$  и  $2,8 \pm 0,1\%$  соответственно.

Ветряная оспа среди муниципальных образований Иркутской области регистрировалась неравномерно. Сравнительный анализ многолетней динамики инцидентности в Иркутской области и в г. Иркутске показал, что в разные годы уровень инцидентности совокупного населения г. Иркутска превышал среднеобластные значения, при этом отмечены односторонние тенденции (рис. 1). Инцидентность взрослого и детского населения в г. Иркутске была выше среднеобластного уровня: 69,3 [53,6÷85,0] против 44,4 [36,4÷52,4] и 3039,3 [2707,3÷3371,3] против 2434,2 [2050,2÷2818,2] на 100 тыс. населения соответственно. Период 2014-2020 гг. характеризовался стойким снижением показателей в сравниваемых группах на сравниваемых территориях ( $p<0,05$ ). Существенный рост инцидентности зарегистрирован в 2022 г. среди детей г. Иркутска, показатель увеличился в сравнении с предшествующим периодом в 1,6 раза, превысив СМП (рис. 2).

Согласно прогнозному расчёту, в 2023 г. уровень инцидентности ВО среди совокупного населения на сравниваемых территориях существенно не изменится. В Иркутской области показатель составит 521,2 на 100 тыс. населения (в интервале от 479,9 до 562,5 на 100 тыс.); в областном центре – 790,5 на 100 тыс. населения (в интервале от 758,0 до 823,0 на 100 тыс.) (рис. 1).

В 2021-2022 гг. инцидентность ВО превысила уровень 2020 г. в разных возрастных группах на сравниваемых территориях, различия статистически значимы ( $p<0,05$ ) (табл. 1).

С 2014 г. по 2022 г. в регионе объемы вакцинации значительно увеличились. За анализируемый период было привито 17787 чел., что составило 0,8% от численности населения. Из них более

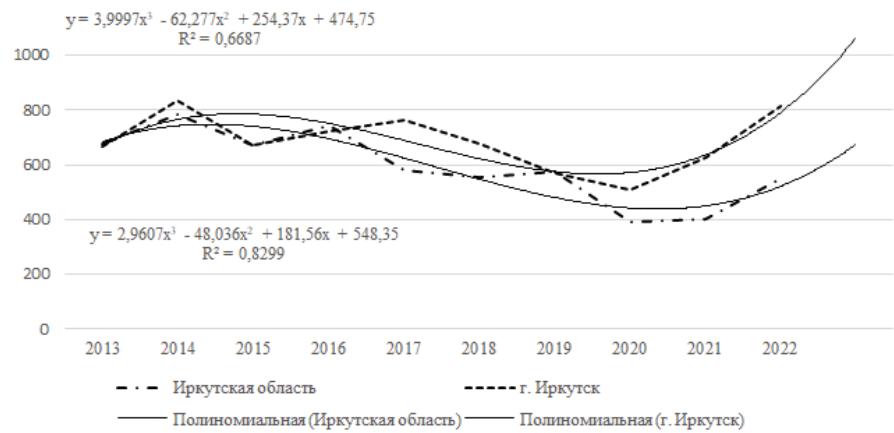


Рис. 1. Динамика инцидентности ветряной оспы совокупного населения Иркутской области и г. Иркутска за 2010-2022 гг. с прогнозом на 2023 г. (на 100 000 населения)

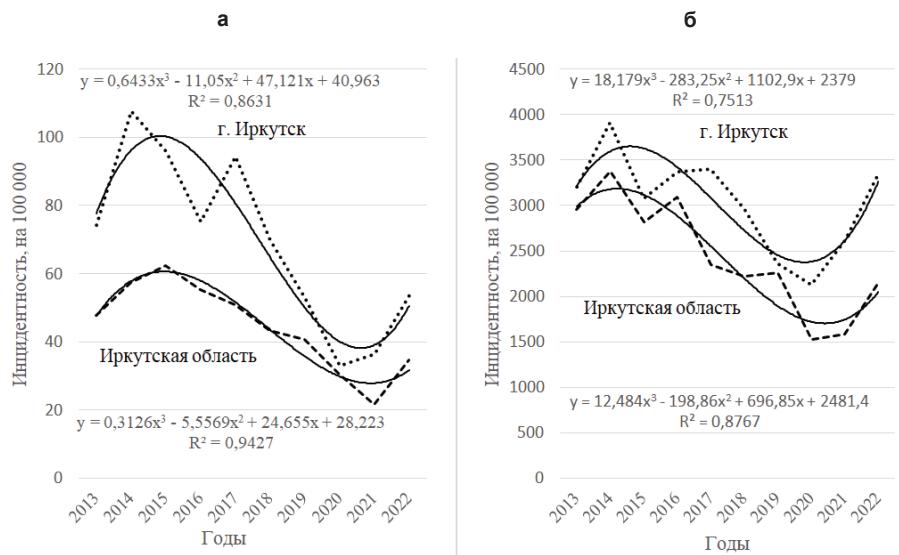


Рис. 2. Динамика инцидентности ветряной оспы взрослых (а) и детей (б) в Иркутской области и г. Иркутске за 2013-2022 гг. (на 100 000 населения)

6000 были привиты в г. Иркутске (0,9% от численности населения города). Несмотря на увеличение объемов вакцинации (вакцинировали на сравниваемых территориях преимущественно призывников, контактных в эпидемических очагах), отмечена обратная высокая статистически незначимая связь между числом вакцинированных и заболевших ВО ( $p = -0,7$ ;  $p>0,05$ ) в Иркутской области и обратная слабая связь, статистически незначимая ( $p = -0,217$ ;  $p>0,05$ ), в г. Иркутске (рис. 3).

Особого внимания заслуживает опоясывающий лишай как самостоятельная нозологическая форма. На протяжении четырех лет инцидентность ОЛ среди совокупного населения в Иркутской области увеличилась в 1,8 раза и превышала общероссийские значения, различия статистически значимы ( $p<0,05$ ) (табл. 2). В структуре за-

болевших преобладали лица старше 18 лет, удельный вес которых составил  $85,6 \pm 1,4\%$ . За анализируемый период у детей до 17 лет был зарегистрирован 291 случай заболевания, из них 194 случая (66,6%) у детей 7-17 лет. Уровень заболеваемости опоясывающим лишаем в г. Иркутске был ниже региональных значений и уровня по РФ в целом.

В Иркутской области, как и в РФ, сохраняются признаки эпидемиологического неблагополучия по ветряной оспе – стабильно высокий уровень инцидентности в разных возрастных группах населения с тенденцией к росту. Значительное снижение показателя в 2020 г. было обусловлено проведением масштабных противоэпидемических мероприятий в период эпидемического подъема заболеваемости инфекцией COVID-19 [9]. В

Таблица 1

Инцидентность ветряной оспы среди разных возрастных групп населения Иркутской области и г. Иркутска за 2020-2022 гг. (на 100 тыс. населения) с учетом 95% ДИ

Возрастная группа	Год					
	2020		2021		2022	
	Иркутская область	г. Иркутск	Иркутская область	г. Иркутск	Иркутская область	г. Иркутск
Совокупное население	391,9 [366,8÷417,0]	622,1 [602,5÷641,7]	402,0 [394,0÷410,0]	628,2 [608,4÷648,0]	552,2 [542,8÷561,6]	813,7 [793,0÷834,4]
Взрослое население (старше 18 лет)	30,4 [27,1÷33,7]	33,1 [28,0÷38,2]	21,5 [19,3÷23,7]	36,5 [31,2÷41,8]	34,6 [33,7÷37,3]	53,5 [47,0÷60,0]
Дети 0 – 17 лет, из них:	1522,2 [1490,7÷1553,7]	2129,9 [2054,6÷2205,2]	1586,2 [1554,1÷1618,3]	2620,7 [2537,4÷2704,0]	2153,8 [2116,2÷2191,4]	3342,1 [3249,0÷3435,2]
0 – 6 лет	2827,9 [2613,3÷3042,5]	4035,4 [3881,3÷4189,5]	3132,0 [3059,9÷3204,1]	5060,1 [4886,1÷5234,1]	4203,6 [4118,5÷4288,7]	6478,8 [6280,3÷6676,7]
7 – 17 лет	631,6 [547,8÷715,4]	595,5 [541,4÷649,6]	605,7 [580,0÷631,4]	779,5 [718,7÷840,3]	1056,4 [1023,1÷1089,7]	1111,6 [1040,5÷1182,7]

Примечание. Цветом выделены ячейки, где межгрупповые различия статистически значимы по годам на сравниваемых территориях.

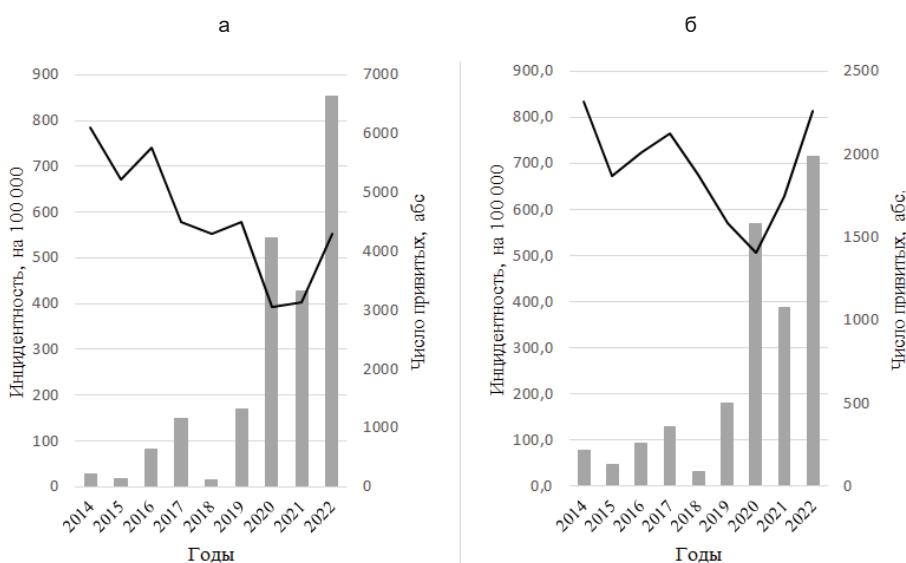


Рис. 3. Динамика инцидентности ветряной оспы совокупного населения в Иркутской области (а) и в г. Иркутске (б) (на 100 тыс.) и число вакцинированных против ветряной оспы (абс. значения) в 2014-2022 гг.

Таблица 2

Инцидентность опоясывающего лишая совокупного населения Иркутской области, г. Иркутска и Российской Федерации (на 100 тыс. населения) с учетом 95% ДИ

Территория	Год			
	2019	2020	2021	2022
Российская Федерация	13,1 [12,9÷13,3]	10,3 [10,2÷10,4]	9,2 [9,1÷9,3]	11,4 [11,2÷11,6]
Иркутская область	20,1 [18,4÷21,8]	24,8 [22,8÷26,8]	24,1 [22,2÷26,0]	37,6 [35,1÷40,1]
г. Иркутск	10,6 [8,1÷13,1]	6,5 [4,6÷7,4]	10,0 [7,5÷12,5]	27,4 [23,3÷31,5]

2021-2022 гг. уровень инцидентности увеличился на сравниваемых территориях и в РФ в целом.

Возрастной группой риска по ВО остаются дети до 6 лет [6]. При этом инцидентность детей 7-17 лет регистрируется на высоком уровне (595,5-1111,6 на 100 тыс.). При сохраняющейся тенденции риска заноса возбудителя в детские коллективы (дошкольные и образовательные учреждения) остается достаточно высоким и для устранения очагов инфекции потребуются значительные ресурсы [10].

На территории РФ ежегодно увеличиваются объемы вакцинации против ВО [6, 9]. Аналогичная тенденция характерна и для Иркутской области. Однако в силу неравномерного распределения инцидентности среди муниципальных образований, прежде всего вакциной целесообразно обеспечить территории с высоким уровнем заболеваемости. Но даже в этом случае селективная вакцинация не окажет существенного влияния на уровень инцидентности ветряной оспы ( $p = -0,2217 - 0,7$ ,  $p > 0,05$ ).

Проведенный анализ инцидентности населения ОЛ в Иркутской области и в г. Иркутске продемонстрировал превышение общероссийского показателя в регионе: вовлечение в эпидемический процесс преимущественно лиц старше 18 лет (85,6%); а среди детей – группу 7-17 лет (58,0-90,2%). Это согласуется с данными других территорий [8, 9, 13].

Массовая заболеваемость ВО, значительный экономический ущерб, рост инцидентности опоясывающего лишая, в том числе у детей, определяют необходимость оптимизации подходов к профилактике изучаемых инфекций. По мнению экспертов, экономическую выгоду можно получить только при универсальной вакцинации населения [4, 11, 14]. В расчетах по оценке экономической эффективности массовой вакцинации против ВО детей, проведенных ранее в регионе, показана возможность получения значительного экономического эффекта [1]. Специфическая профилактика ОЛ на территории РФ не проводится. Следовательно, для управления эпидемическим процессом данного инфекционного заболевания ведущими являются такие противоэпидемические мероприятия, как раннее выявление и изоляция больных [8].

**Заключение.** Учитывая сохраняющееся эпидемиологическое неблагополучие по ветряной оспе в регионе и данные прогнозных расчетов, свидетельствующих о высоком уровне инцидентности, необходимо корректировать имеющиеся программы вакцинации против ВО, в том числе постепенно расширять контингенты, подлежащие иммунизации. При проведении эпидемиологического контроля за опоясывающим лишаем особое внимание следует уделять своевременности и эффективности первичных противоэпидемических мероприятий.

## Литература

1. Алексеевская Т.И., Софронов О.Ю. К вопросу об экономической эффективности вакцинопрофилактики ветряной оспы // Актуальные вопросы общественного здоровья и здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации: мат-лы Всероссийской науч.-практич. конф., посв. 100-летию Иркутского ГМУ (1919–2019). Под общей ред. Г.М. Гайдарова. 2019. С. 67-74.
2. Afonina N.M., Miheeva I.L. Modern epidemiological characteristics of chickenpox in Russia // One Health Risk Management. 2020. № 1(1). С. 12-21. doi: 10.5281/zenodo.3700955.
3. Барышева М.А., Чернявская О.П., Салтыкова Т.С. Оценка опыта внедрения вакцинопрофилактики ветряной оспы в региональные календари прививок субъектов Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019. № 18(6). С. 67-74. <https://doi:10.31631/2073-3046-2019-18-6-67-74>.
4. Barysheva M.A., Chernyavskaya O.P., Saltykova T.S. Evaluation of the experience of introducing varicella vaccine prophylaxis into the regional vaccination schedules of the constituent entities of the Russian Federation // Epidemiology and vaccine prevention. 2019. No. 18(6). P. 67-74. <https://doi:10.31631/2073-3046-2019-18-6-67-74>.
5. Вакцинопрофилактика ветряной оспы: актуальность проблемы / Николаева С.В. [и др.] // Медицинский совет. 2020. № 10. С. 28-33. <https://doi:10.21518/2079-701X-2020-10-28-33>.
6. Vaccinal prevention of chicken pox: the relevance of the problem / Nikolaeva S.V. [et al.] // Medical advice. 2020. No. 10. P. 28-33. <https://doi:10.21518/2079-701H-2020-10-28-33>.
7. Ветряная оспа и опоясывающий лишай: особенности заболеваемости и клинических проявлений / Лавров В.Ф. [и др.] // Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуальн. вопросы. 2011. №3. С. 54-60.
8. Chicken pox and herpes zoster: features of incidence and clinical manifestations / Lavrov V.F. [et al.] // Epidemiology and infectious diseases. Current items. 2011. No. 3. P. 54-60.
9. Дружинина Т.А. Ветряная оспа в Ярославской области. Экономическая эффективность вакцинации одной возрастной группы детей против ветряной оспы // Педиатрич. фармакология. 2012. № 9(5). С. 14-22.
10. Druzhinina T.A. Chicken pox in the Yaroslavl region. Cost-effectiveness of vaccinating one age group of children against varicella // Pediatric Pharmacology. 2012. No. 9(5). P. 14-22.
11. Изменение заболеваемости некоторыми герпесвирусными инфекциями в популяции с высокой превалентностью ВИЧ-инфекции / Баянова Т.А. [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2019. № 3(11). С. 75-84.
12. Changes in the incidence of certain herpesvirus infections in a population with a high prevalence of HIV infection / Bayanova T.A. [et al.] // HIV infection and immunosuppression. 2019. No. 3(11). P. 75-84.
13. Johnson RW, Levin MJ. Herpes Zoster and Its Prevention by Vaccination // Interdiscip Top Gerontol Geriatr. 2020; 43:131-145. doi: 10.1159/000504484.
14. Varicella vaccination – the global experience / Wutzler P. [et al.] // Vaccines. 2017 Aug;16(8):833-843. doi: 10.1080/14760584.2017.1343669.
15. Каира А.Н., Лавров В.Ф. Опоясывающий герпес: эпидемиологические особенности заболеваемости в 2019 году // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020. № 5(19). С. 93-96.
16. Kaira A.N., Lavrov V.F. Shingles: epidemiological features of the incidence in 2019 // Epidemiology and vaccine prevention. 2020. No 5(19). P. 93-96.
17. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021.
18. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. – Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. 2021.
19. Применение математического моделирования для анализа вспышек ветряной оспы в детских организованных коллективах / Михеева И.В. [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. № 1(68). С. 69-73.
20. Application of mathematical modeling for the analysis of outbreaks of chickenpox in children's organized groups / Miheeva I.V. [et al.] // Epidemiology and vaccine prevention. 2013. No. 1(68). P. 69-73.
21. Стратегия контроля ветряной оспы в России. Итоги международного совещания экспертного совета по вакцинопрофилактике ветряной оспы (W.A.V.E.) / Баранов А.А. [и др.] // Вопросы современ. педиатрии. 2010. № 3 (9). С. 5-12.
22. Chickenpox control strategy in Russia. The results of the international meeting of the expert council on varicella vaccine prevention (W.A.V.E.) / Baranov A.A. [et al.] // Items of modern pediatrics. 2010. No. 3(9). P. 5-12.
23. Фармакоэкономическое обоснование включения вакцинации против ветряной оспы в региональный календарь профилактических прививок на примере Пензенской области / Зрячkin N.I. [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017. № 22(6). С. 288-294. <https://doi:10.18821/1560-9529-2017-22-6-288-294>.
24. Pharmacoeconomic rationale for including varicella vaccination in the regional calendar of preventive vaccinations on the example of the Penza region / Zryachkin N.I. [et al.] // Epidemiology and infectious diseases. 2017. No. 22(6). P. 288-294. <https://doi:10.18821/1560-9529-2017-22-6-288-294>.
25. Johnson RW, Levin MJ. Herpes Zoster and Its Prevention by Vaccination // Interdiscip Top Gerontol Geriatr. 2020; 43:131-145. doi: 10.1159/000504484.
26. Varicella vaccination – the global experience / Wutzler P. [et al.] // Vaccines. 2017 Aug;16(8):833-843. doi: 10.1080/14760584.2017.1343669.



О.А. Башкина, М.А. Шаповалова, Ю.Н. Романкова,  
Е.О. Бобырь

## РОЛЬ ПРОФОСМОТРОВ В РАННЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОСТНО- МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.12

УДК 614.1:616.71-053.2-036.838-084

Проведен анализ результатов профосмотров детей и подростков Астраханской области за период с 2015 по 2021 г. Выявлено, что, несмотря на устойчивый рост выявленных случаев заболеваний костно-мышечной системы (КМС), удельный вес поставленных при этом на диспансерный учёт постоянно снижается, что нарушает целевые требования актуальных нормативных документов как федерального, так и регионального уровней.

Предлагается увеличить удельный вес детей с заболеваниями КМС, взятых под наблюдение в ранних стадиях болезни, даже если на момент профосмотра они имеют только форму функциональных отклонений с риском перехода в хроническую фазу; расширить реабилитационную инфраструктуру за счёт создания специализированного центра либо значительного улучшения оснащения существующих медучреждений, пропагандировать меры самостоятельной реабилитации и профилактики заболеваний КМС среди детей и юношества.

**Ключевые слова:** профосмотр, диспансерный учёт, реабилитация, эффективность, дети, костно-мышечная система.

An analysis of the results of medical examinations of children and adolescents in the Astrakhan region for the period from 2015 to 2021 was carried out. It was revealed that, despite the steady increase in identified cases of diseases of the musculoskeletal system (MSS), the proportion of those registered at the dispensary is constantly decreasing, which violates the target requirements of current regulatory documents at both federal and regional levels.

It is proposed to increase the percentage of children on dispensary registration with MSS diseases, even if at the time of preventive examination they have only the form of functional disorders with the risk of transition to the chronic phase; to expand the rehabilitation infrastructure by creating a specialized center, or significantly improving the equipment of existing medical institutions, to promote measures of self-rehabilitation and prevention of MSS diseases among children and youth.

**Keywords:** preventive examination, dispensary registration, rehabilitation, effectiveness, children, musculoskeletal system.

**Введение.** Актуальность проблемы состоит в том, что существует причинно-следственная связь между качеством профосмотров в детском возрасте и уровнем состояния здоровья костно-мышечной системы (КМС) человека на протяжении жизни, а также финансовым ущербом государству от заболеваний КМС.

Профосмотры – наиболее комплексные и регулярные мониторинги здоровья, дающие объективную картину распространённости болезней и патологических состояний. Именно в процессе профосмотра чаще всего впервые диагностируются заболевания и функциональные нарушения КМС. Постановка ребёнка по итогам профосмотра на диспансерный учёт

повышает вероятность своевременного начала лечения и реабилитации. Таким образом, снижается риск тяжёлых осложнений, что в свою очередь сокращает экономические потери для общества.

**Цель:** оценить роль профосмотров в ранней реабилитации детей и подростков с заболеваниями костно-мышечной системы. Задачи исследования:

1) изучить актуальную нормативную документацию диспансеризации детей и подростков с функциональными нарушениями КМС;

2) оценить важность профосмотров для раннего выявления заболеваний КМС;

3) оценить динамику своевременности охвата диспансерным наблюдением вновь выявленных пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы.

**Материалы и методы.** В исследовании применялись методы: статистического анализа, аналитический, изучения научной литературы и нормативно-законодательной базы, экспертизы оценок работников медицинских организаций. Были использованы «Сведения о профилактических медицинских осмотрах несовершеннолет-

них» за 2015-2021 гг. по Астраханской области в форме статистической отчётности № 030-ПО/0-17, приказы и инструкции Минздрава. Объектом исследования являлись жители Астраханской области 0-17 лет, прошедшие профосмотр с 2015 по 2021 г., в том числе на предмет заболеваний костно-мышечной системы.

Помимо традиционных показателей эффективности профосмотра (охват, патологическая поражённость, число выявляемых впервые заболеваний к числу осмотренных), предлагается также рассчитывать долю больных, находящихся на диспансерном учёте. Показатель является ведущим в национальном проекте «Здоровье», изменяется в процентах и рассчитывается делением числа жителей, поставленных на диспансерный учёт по поводу конкретного заболевания, на общее число выявленных жителей с данной болезнью [2, 7].

**Результаты и обсуждение.** Эффективное укрепление и сохранение здоровья детей и подростков возможно реализовать лишь при регулярном масштабном и периодическом его контроле в виде профилактических осмотров, которые должны обеспечивать раннее выявление заболевания и воз-

Астраханский гос. мед. университет: **БАШКИНА Ольга Александровна** – д.м.н., проф., agma@astranet.ru, **ШАПОВАЛОВА Марина Александровна** – д.м.н., проф., mshap67@gmail.com, **РОМАНКОВА Юлия Николаевна** – ассистент, romankova.jn@mail.ru.

**БОБЫРЬ Евгения Олеговна** – зам. главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ Астраханской области «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», bobyr@odkb30.ru

можную дальнейшую реабилитацию. Это в полной мере относится и к заболеваниям костно-мышечной системы.

Ключевым трендом на ближайшие годы для повышения экономической эффективности здравоохранения должна стать переориентация отрасли на профилактические и реабилитационно-восстановительные мероприятия. Это направление поддерживается и в законодательных актах на уровне всей страны [13].

На основании изучения актуальных научных публикаций по проблематике в ходе исследования были сделаны следующие выводы относительно специфики заболеваний костно-мышечной системы среди детей и подростков, которые необходимо учитывать при профосмотрах и реабилитации:

- 1) широчайшая распространённость (приоритет во многих возрастных категориях) [1];

- 2) влияние на остальные системы организма (дыхательную, сердечно-сосудистую, половую и др.) [4];

- 3) устойчиво прогрессирующее течение болезни, соответственно, последовательно ухудшающее качество жизни человека и, как следствие, растущие экономические затраты и потери общества;

- 4) принципиально разный генезис заболеваний КМС, большую часть случаев при всем их разнообразии можно свести к трём: во-первых, врожденные и, как правило, выявляемые при рождении или в первые месяцы жизни, во-вторых, приобретённые вследствие травм либо последствий других заболеваний, наконец, в-третьих, возникшие и постепенно развившиеся из-за воздействия комплекса социальных и генетических факторов;

- 5) зачастую для последнего вида заболеваний комплекс реабилитационных мероприятий может быть результирующим выполнением самостоятельно либо при минимальном участии медицинского персонала. Также в этом случае, как правило, имеется высокий реабилитационный потенциал, прямо пропорциональный тому, насколько рано было диагностировано заболевание [8];

- 6) мероприятия, применяемые как при реабилитации, так и при профилактике болезней КМС, во многих ситуациях схожи, особенно когда болезнь находится на начальной стадии либо проблемы вообще выявляются только на уровне функциональных отклонений [3].

Регулярные профосмотры детей на предмет выявления заболеваний, в том числе и КМС, – ведущий процесс для постановки их на диспансерный учёт (взятие под диспансерное наблюдение) по поводу этого заболевания [12].

Основополагающим базисом российской медицины выступает Наципроект «Здравоохранение», который был запущен на основании Указов Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» и от 6 июня 2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года».

Для детализации указов Министерство здравоохранения Российской Федерации издало приказ от 29 марта 2019 г. № 184 «Об утверждении методики расчета основных и дополнительных показателей федерального проекта «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям», входящего в национальный проект «Здравоохранение». Здесь уже был представлен ключевой для данного направления российского здравоохранения показатель – «Доля взятых под диспансерное наблюдение детей в возрасте 0–17 лет с впервые в жизни установленными диагнозами болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (%)».

Позже его заменил приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2021 г. № 282 «Об утверждении методик расчета основных и дополнительных показателей, а также значений показателей результатов федерального проекта «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям», входящего в Национальный проект «Здравоохранение». Здесь также в Приложении № 6 сформулировано требование рассчитывать рассмотренный показатель по диспансерному наблюдению детей с КМС, причём ежемесячно во всех регионах [9].

В соответствии с Указами Президента РФ Правительство Астраханской области также приняло Постановление от 14.06.2019 № 191-П по региональной программе «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям (Астраханская область)» на пе-

риод 2019–2024 гг. В пункте 6.6 данного постановления говорится об увеличении охвата детей с впервые в жизни установленными заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани до 90%.

Примечательно, что вышедшее практически одновременно с астраханским распоряжение Правительства Свердловской области от 17.06.2019 № 265-РП «Об утверждении программы «Развития детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям Свердловской области, до 2024 года» также ставит данный целевой индикатор к 2024 г. на уровень 90%, хотя в 2019 г. он составлял в данном регионе только 40%.

При этом наблюдается некоторое противоречие между целью 90% и другими нормативными актами. Так в п. 7 Приказа Министерства от 16 мая 2019 г. № 302н указано, что диспансерному наблюдению подлежат несовершеннолетние, страдающие хроническими заболеваниями либо восстанавливающиеся после тяжёлых острых заболеваний [10]. Такие несовершеннолетние приказом Минздрава РФ от 30 декабря 2003 г. № 621 относятся к III, IV или V группам здоровья, так как отнесение ко II, самой многочисленной группе, предполагает лишь наличие функциональных нарушений, но не хронических заболеваний. Таким образом, дети со II группой здоровья, в том числе по итогам осмотра КМС, например, при кифозах, лордозах, нарушении осанки при отсутствии рентгенологических признаков других изменений позвоночника или уплощении стоп по результатам планографии, несмотря на то, что и попадают в круг лиц, у которых зарегистрировано заболевание КМС, исходя из норм этих актов, всё же не должны попадать под диспансерное наблюдение, что, конечно, неверно с точки зрения реабилитации и даже математически делает обозначенную цель в 90% недостижимой.

В ходе анализа результатов профосмотров в Астраханской области с 2015 по 2021 г. были проанализированы в динамике следующие ключевые показатели:

- 1) процент охвата числа проживающих на территории детей планами по профосмотру;
- 2) доля детей, прошедших профосмотр относительно плана;
- 3) процент детей с впервые выявленными заболеваниями КМС по итогам профосмотра в сравнении с долей распространённости данной

болезни в той же выборке до начала профосмотра;

4) сравнение доли находящихся под диспансерным наблюдением в связи с диагнозом болезнь КМС до профосмотра с долей взятых на диспансерный учет среди тех, у кого данное заболевание было впервые диагностировано непосредственно по итогам профосмотра.

Идеальная картина выглядела бы следующим образом: показатели в первом, втором и четвертом пунктах составляли бы по 100%, а третий бы на 100% совпадал с долей детей, у которых возможно диагностировать заболевание КМС, исходя из существующих технологий диагностики (т.е. при идеальной выявляемости в 100%).

Прежде всего, необходимо оценить численность детского и подросткового контингента на территории Астраханской области. С 2015 по 2018 г. она устойчиво росла с 220,3 тыс. чел. до 227,7 тыс. чел., таким образом, прирост составил 3,4%. Затем происходило постепенное снижение численности, и к 2021 г. она сократилась на 0,7%, достигнув 226,0 тыс.чел.

Число детей, подлежащих плановому профосмотру, с 2015 по 2019 г. росло с 78,8 тыс. чел. до 193,9 тыс. чел., затем к 2021 г. этот показатель снизился на 4,4 тыс. чел. Первый резкий рост произошёл в 2016 г., когда показатель увеличился сразу более чем в 2 раза до 162,3 тыс. детей по сравнению с 78,9 тыс. в 2015 г. Если сравнить планы по диспансеризации с общей численностью соответствующей группы населения, то плановый охват вырос сразу с 35,8% до 72,4%. Затем в 2018 г. плановая численность на профосмотр выросла на 10%, и в 2019 г. ещё на 7%, достигнув максимума в 193,9 тыс. чел. (85,2%). К 2021 г. показатель планового охвата составил 189,5 тыс. чел., или 83,8% от общей численности детей и подростков Астраханской области.

Необходимо отметить, что с 2015 по 2019 г. доля детей и подростков, по факту прошедших профосмотр относительно плана диспансеризации, ежегодно превышала 95%. Однако в 2020 г. в связи с COVID-19 показатель снизился более чем в 3 раза до 29,2% и даже с улучшением эпидемиологической обстановки в 2021 г. достиг пока лишь 80,5%.

С 2016 по 2021 г. происходило увеличение выявляемости детей с заболеваниями костно-мышечной системы с 8,1% в 2016 до 14,5% в 2021 г., что характеризовалось выраженной и статистически значимой тенденцией

( $R^2=0,97$ ;  $p=0,003$ ). В таких ситуациях обычно встаёт дилемма относительно причин: ухудшается ли столь стремительно здоровье молодого поколения или улучшились методики, квалификация и оборудование для более качественной диагностики. При этом в любом случае по итогам ежегодно выявляется уже более 22 тыс. детей и подростков в регионе с диагнозом болезней КМС.

За этот же 6-летний период впервые выявленная заболеваемость КМС непосредственно во время профосмотра у детей и подростков также характеризуется выраженной и статистически значимой тенденцией, увеличивающейся с 1,6% в 2016 г. до 3,6% в 2021 г. ( $R^2=0,84$ ;  $p=0,01$ ). Также объяснением столь резкого роста выявления болезней костно-мышечной системы в 2021 г. может быть и тот факт, что в 2020 г. более 60% детей не прошли профосмотр.

Большинство учёных объясняют прогрессирующее распространение заболеваний КМС, в первую очередь поведенческими факторами: уменьшением двигательной активности, неправильным питанием, неправильной осанкой и походкой, многочасовым использованием гаджетов и др. [11].

С учётом роста уровня заболеваемости КМС, а также в связи с увеличением охвата детей с впервые в жизни установленной патологией костно-мышечной системы до 90% выявляемость данной патологии должна расти, однако в течение 6 лет с 2016 по 2021 г. показатель находящихся под диспансерным наблюдением от числа детей с выявленными болезнями КМС перед началом новой диспансеризации устойчиво и значимо снижался за исключением одного выбивающегося из тренда года (2019), уменьшившись за этот период с 68,0% до 45,7% ( $R^2=0,95$ ;  $p=0,005$ ).

Аналогичная негативная тенденция и ещё более низкие показатели по взятию под диспансерное наблюдение наблюдается и при выявлении заболевания непосредственно по итогам профосмотра, что также не соответствует упомянутой выше цели в 90%. Если в 2016-2019 гг. показатель колебался между 50,5 и 56,1%, то в 2020 и 2021 гг. он упал ниже 40,0% ( $R^2=0,63$ ;  $p=0,058$ ). Стоит отметить, что в отличие от приведённых выше зависимостей, данная связь параметров является не сильной, а умеренной и находится на границе статистической значимости ( $p<0,05$ ), тем не менее может считаться статистически значимой ( $p<0,1$ ).

При сравнении доли детей, взятых под диспансерное наблюдение после выявления заболевания КМС именно в ходе профосмотра, с долей детей, уже поставленных на такое наблюдение до профосмотра по итогам ранее выявленных заболеваний КМС, видно, что первый показатель был выше в каждый год из анализируемого периода (2015-2021). Предположительно это связано с тем, что наиболее очевидные случаи болезни, например, врождённые заболевания и последствия серьёзных травм ставятся под диспансерное наблюдение почти всегда, а если негативные последствия пока не так очевидны, то только в менее чем половине случаев.

К сожалению, обобщённый характер отчетности N 030 – ПО/о-17 не позволяет проанализировать группы здоровья детей в разрезе конкретных заболеваний, в том числе костно-мышечной системы. При рассмотрении же картины в целом, по итогам за 2021 г. в Астраханской области только 22,0% детей признаны здоровыми (I группа здоровья), 56,8% имеют функциональные отклонения (II группа здоровья), 21,2% - хронические заболевания (III-IV-V группы здоровья).

Из интервьюирования работников медучреждений известно, что большинство детей, направляемых на лечение КМС и главным образом на реабилитацию, соответствовали тем, кто был взят под диспансерное наблюдение. Можно предположить, чем больше детей было бы взято под диспансерное наблюдение, тем больше их было бы направлено на реабилитацию. Изучение такой зависимости предполагается в будущих исследованиях.

Проведение качественной реабилитации детей и подростков до завершения формирования скелета и мышечного каркаса позволяет сократить риск негативных эффектов заболеваний КМС [6].

Как указано в Методических рекомендациях по алгоритмам расчета показателей Национального проекта «Здравоохранение», «своевременность взятия под диспансерное наблюдение детей в возрасте 0-17 лет с впервые в жизни установленным диагнозом болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани и постоянное динамическое наблюдение позволяет снизить риск развития последствий данных заболеваний» [5].

**Заключение.** По итогам исследования были сформулированы следующие выводы:

1) число выявляемых случаев болезней КМС среди детей и подростков Астраханской области устойчиво растёт каждый год;

2) доля детей, поставленных на диспансерный учёт от числа выявленных заболеваний КМС, ежегодно падает, несмотря на рост заболеваемости и целевые показатели органов власти, которые пока оставались недостижимыми;

3) негативное влияние на количество своевременно выявленных случаев болезней КМС и число поставленных на диспансерный учёт оказали ковидные ограничения, из-за которых профосмотры в течение 2 лет проводились не в полном объёме.

На основании изложенных выводов предлагается:

1) увеличить долю поставленных на диспансерный учёт при выявлении болезни КМС до 90%, прежде всего, за счёт детей со II группой здоровья по КМС по итогам профосмотра;

2) расширить инфраструктурную базу реабилитации по болезням КМС для всех трёх её этапов за счёт создания специализированного центра либо значительного улучшения оснащения существующих медучреждений.

3) расширить практику самостоятельной реабилитации и профилактики болезней КМС самими детьми, родителями и учебными заведениями при удаленном контроле медицинского персонала.

Предложенные меры позволят в большей степени использовать результаты профосмотров по выявлению заболеваний КМС для здоровья будущего нации.

## Литература

1. Baindurashvili A.G., Solovyova K.S., Zaletnina A.V. Инвалидность детского населения России вследствие травм и заболеваний костно-мышечной системы // Гений ортопедии. 2013. № 1. С. 5-8.
2. Baindurashvili A.G., Solovyova K.S., Zaletnina A.V. Disability of the children's population of Russia due to injuries and diseases of the musculoskeletal system // Orthopaedic Genius (Genij Ortopedii). 2013. No. 1. P. 5-8.
3. Глушанко В.С., Тимофеева А.П., Герберг А.А. Методика изучения уровня, частоты, структуры и динамики заболеваемости и инвалидности. Медико-реабилитационные мероприятия и их составляющие : учеб.-метод. пособие / Под ред. д-ра мед.наук, проф. В.С. Глушанко. Витебск: ВГМУ, 2016. 175 с.
4. Glushanko V.S., Timofeeva A.P., Herberg A.A. Methodology for studying the level, frequency, structure and dynamics of morbidity and disability. Medical rehabilitation actions and their components: educational and methodical manual / Edited by Dr. of medical sciences, Professor V.S. Glushanko. Vitebsk : VSMU, 2016. 175 p.
5. Епифанов В.А. Основы реабилитации : учебник / под ред. В.А. Епифанова, А.В. Епифанова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 640 с.
6. Epifanov V.A. Fundamentals of rehabilitation: textbook edited by V.A. Epifanov, A.V. Epifanov. M.: GEOTAR-Media, 2020. 640 p.
7. Калмыкова А.С. Пропедевтика детских болезней: учебник / под ред. А.С. Калмыковой. 2-е изд., доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 768 с.
8. Kalmykova A.S. Propaediatrics of childhood diseases: textbook / edited by A.S. Kalmykova. 2nd ed., supplement. M.: GEOTAR-Media, 2018. 768 p.
9. Епифанов В.А. Методические рекомендации по алгоритмам расчета показателей национального проекта «Здравоохранение» / Сон И.М. [и др.]. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2020. 108 с.
10. Epifanov V.A. Methodological recommendations on algorithms for calculating indicators of the national project "Healthcare" / Son I.M. [et al.]. M.: RIO Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare Ministry of Health of the Russian Federation. 2020.-108 p.
11. Особенности функционирования региональной системы реабилитации детей и подростков, страдающих патологией костно-мышечной системы / М.А. Шаповалова [и др.] // Медицинский вестник МВД. 2022. №1. С.72-77.
12. Features of the functioning of the regional rehabilitation system for children and adolescents suffering from pathology of the musculoskeletal system / Shapovalova M.A. [et al.] // Medical bulletin MVD. 2022. No. 1. P72-77
13. Паспорт национального проекта "Здравоохранение" (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. N 16) [электронный ресурс] <https://base.garant.ru/72185920/>
14. Паспорт национального проекта "Здравоохранение" (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and National Projects, Protocol No. 16 of December 24, 2018) [electronic resource] <https://base.garant.ru/72185920/>
15. Погонченко И.В. Современные подходы к медицинской реабилитации детей с заболеваниями костно-мышечной системы // Практика педиатра. 2022. № 4. С. 86-89.
16. Pogonchenko I.V. Modern approaches to medical rehabilitation of children with diseases of the musculoskeletal system // Pediatrician practice. 2022. No. 4. P. 86-89.
17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2021 г. N 282 "Об утверждении методик расчета основных и дополнительных показателей, а также значений показателей результатов федерального проекта "Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям", входящего в национальный проект "Здравоохранение".
18. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 282 dated April 1, 2021 "On approval of methods for calculating basic and additional indicators, as well as values of indicators of the results of the federal project "Development of children's healthcare, including the creation of a modern infrastructure for providing medical care to children", included in the national project "Healthcare".
19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16.05.2019 № 302н «Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях».
20. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 302n dated 16.05.2019 "On approval of the Procedure for minors to undergo dispensary supervision, including during training and upbringing in educational organizations".
21. Причины формирования и факторы риска патологии костно-мышечной системы у детей и подростков / Е.В. Крукович [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5.
22. Causes of formation and risk factors of pathology of the musculoskeletal system in children and adolescents / Kruckovich E.V. [et al.] // Modern problems of science and education. 2017. № 5.
23. Проблемы детской инвалидности в современной России / А.А. Баранов [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. 2017. № 4(72). С. 305-312.
24. Problems of child disability in modern Russia / Baranov A.A. [et al.] // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2017. No. 4(72). P. 305-3123.
25. Чичерин Л.П., Никитин М.В., Щепин В.О. Охрана здоровья и жизни детей и подростков – государственная проблема // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2019. № 2. С. 14-21.
26. Chicherin L.P., Nikitin M.V., Shchepin V.O. Protection of health and life of children and adolescents as a state problem // Issues of school and university medicine and health. 2019. No. 2. P. 14-21.



## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ

С.С. Слепцова, С.С. Слепцов, М.А. Данилова, Т.Е. Бурцева

# ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ И ОРГАНИЗАЦИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/ YMJ.2023.84.13

УДК 616.9(571.56)

В статье представлен контент-анализ эпидемиологии инфекционных заболеваний в Республике Саха (Якутия) в период 2020-2023 гг. Выявлен рост заболеваемости по инфекционной патологии в Республике Саха (Якутия) по 20 нозологическим формам. Учитывая эпидемиологическую ситуацию, а также имеющиеся мощности ЛПУ и кадровой обеспеченности, предложены рекомендации по совершенствованию организации специализированной медицинской помощи при инфекционных заболеваниях в Республике Саха (Якутия).

**Ключевые слова:** инфекционная служба, заболеваемость, инфекционные болезни, пандемия, смертность, коечный фонд, обеспеченность кадрами, Якутия.

The article presents a content analysis of the epidemiology of infectious diseases in the Republic of Sakha (Yakutia) in the period from 2020-2023. An increase in the incidence of infectious pathology in the Republic of Sakha (Yakutia) for 20 nosological forms was revealed. Taking into account the epidemiological situation, as well as the available capacities of medical facilities and staffing, recommendations are proposed to improve the organization of specialized medical care for infectious diseases in the Republic of Sakha (Yakutia).

**Keywords:** infectious diseases service, morbidity, infectious diseases, pandemic, mortality, bed stock, staffing, Yakutia.

**Введение.** Пандемия коронавирусной инфекции показала уязвимость общества перед инфекционными угрозами. Принятые в Российской Федерации меры частично предотвратили масштабы потерь для общества, однако показали необходимость совершенствования системы здравоохранения в борьбе с эпидемиями [1, 2, 4, 5]. Это особенно остро проявилось в регионах Арктической зоны РФ и ДВФО.

В связи с этим анализ показателей инфекционной патологии, отражающей состояние инфекционной службы здравоохранения регионов РФ, может быть основой для разработки направлений модернизации инфекционной службы. Состояние инфекционной службы во многом может отражать проблемы, сложившиеся в системе

здравоохранения. Проблемы, выявленные в организации специализированной медицинской помощи больным с инфекционными заболеваниями, требуют принятия управленических решений, направленных на обеспечение кадрами и койками в стационарах, внедрение современных технологий диагностики и лечения, с соответствующим увеличением финансирования [3, 6, 7].

**Цель исследования:** провести контент анализ основных показателей деятельности инфекционной службы Республики Саха (Якутия) и определить основные направления для развития.

**Материалы и методы исследования.** Изучены отчетные данные медицинских организаций и Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия) за 2021-2022 гг., данные о демографической ситуации и структуре заболеваемости, статистические данные основных показателей заболеваемости в Российской Федерации.

**Результаты и обсуждение.** Эпидемиологическая ситуация в Республике Саха (Якутия). По сравнению с 2021 г., в 2022 г. рост заболеваемо-

сти инфекционными патологиями в Республике Саха (Якутия) отмечался по 20 нозологическим формам: сальмонеллезу - на 48,2%, дизентерии - в 10,9 раза, ротавирусной инфекции - на 6,8%, острым кишечным инфекциям неустановленной этиологии - на 39,2%, энтеровирусной инфекции - в 8,3 раза, острым гепатитам - в 2,0 раза, в т.ч. острым гепатитам С - в 2,2 раза, хроническому гепатиту В - на 11,1%, хроническому гепатиту С - на 37,8%, скарлатине - в 4,9 раза, ветряной оспе - в 1,5 раза, укусам клещами - в 1,7 раза, педикулезу - на 25,5%, инфекционному мононуклеозу - в 1,6 раза, сифилису - на 36,1%, гонорее - на 22,8%, ВИЧ-инфекции - на 9,6%, ОРВИ - на 15,7%, гриппом - в 5 раз, COVID-19 - в 2,1 раза.

В республике сохраняется напряженная ситуация по уровню заболеваемости хроническими вирусными гепатитами. По данным регистра «Хронические вирусные гепатиты РС(Я)», в 2022 г. на учете состоял 14781 чел., в том числе с циррозом печени вирусной этиологии 484 чел., первичным раком печени – 47 чел. (таблица). По причи-

### Число лиц с ХВГ, состоящих на диспансерном наблюдении в РС(Я), 2022 г.

Показатель	Хронический гепатит				
	В	С	D	микст	всего
Абсолютное количество, чел.	6260	6779	1241	501	14781
Массовая доля, %	42,4	45,9	8,3	3,4	100
Чел. на 100 тыс. населения	0,63	0,68	0,12	0,05	1,48

**СЛЕПЦОВА Снежана Спиридовна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, sssleptsova@yandex.ru; **СЛЕПЦОВ Спиридан Спиридовович** – к.б.н., доцент, с.н.с. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», sachaja@yandex.ru; **ДАНИЛОВА Марианна Андреевна** – гл. специалист Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия), Якутск, epidmz@mail.ru, **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., доцент, проф. Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, bourtsevat@yandex.ru.

не вирусных гепатитов в регионе в 2022 г. умерло 188 чел. При этом у 113 чел. (60,1%) гепатит являлся основной причиной смерти.

Весьма напряженная ситуация отмечается по ВИЧ-инфекции. Продолжаются распространение вируса иммунодефицита человека среди населения и повышение кумулятивного числа инфицированных и больных. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией составил 16,7 чел. на 100 тыс. населения, что на 9,6% выше, чем в 2021 г. (15,2 чел. на 100 тыс. населения, или 149 случаев). Наиболее высокий показатель распространенности данной инфекции отмечен в промышленных районах, где большое количество мигрантов, приезжающих на сезонные работы.

С 2001 г. регистрируется ежегодный рост нападений клещей на людей. С 2019 по 2022 г. количество обращений из-за укусов клещей возросло более чем в 2,5 раза - от 221 до 565 случаев в год.

За 2020-2022 гг. зарегистрировано снижение смертности населения среди лиц старше трудоспособного возраста от инфекционных заболеваний на 28,7% (с 25,4 до 18,1 чел. на 100 тыс. населения), но при этом смертность от туберкулеза возросла – на 37,1% (с 3,5 до 4,8 на 100 тыс. населения).

Пандемия COVID-19 повлияла на общую инфекционную и паразитарную заболеваемость населения. По итогам 2022 г. инфекционными и паразитарными болезнями переболело 651 876 жителей Республики Саха (Якутия), из них 50,2% детей. В сравнении с 2021 г. отмечен рост инфекционной заболеваемости на 30,8%, а среди детей до 14 лет – на 19%. За 2022 г. в структуре общей инфекционной заболеваемости доля ОРВИ и гриппа составила 70,2%, коронавирусной инфекции (КВИ) – 26,3%. При этом следует отметить, что снижение уровня диспансерного наблюдения в период ограничительных мероприятий из-за КВИ не только вызвало в последующем рост осложнений от вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции и туберкулеза, но и снизило официальные показатели заболеваемости.

Организация специализированной медицинской помощи при инфекционных заболеваниях. В инфекционной службе Республики Саха (Якутия) на 1 января 2023 г. работает 89 врачей-инфекционистов, из них в практическом здравоохранении работает 77 чел. (86,5%). В г. Якутске трудятся 58 чел. (65,2%), в районах – 31 чел. (34,8%).

Всего в практическом здравоохранении врачей-инфекционистов с высшей квалификационной категорией – 24 чел. (31,1%); первой категорией – 4 (5,2%); второй категорией – 8 (10,4%), общая категорированность составляет 40,4%. Число специалистов пенсионного возраста (старше 50 лет) составляет 27 чел. (35,0%), лиц до 50 лет – 62 (80,5%), из них до 35 лет – 31 чел. (50%). Средний возраст инфекционистов практического здравоохранения 36,5 года. На базе Медицинского института Северо-Восточного федерального университета ведется подготовка и повышение квалификации медицинских кадров через ординатуру (10 чел.) и аспирантуру (5 чел.).

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается в 30 кабинетах инфекционных заболеваний городских и районных медицинских организаций. Штатных должностей врачей-инфекционистов в них имеется на 23,7 единицы, занято 84,2% и фактическое количество врачей в поликлиниках составляет 27 чел.

Специализированная медицинская помощь оказывается в ГБУ РС(Я) «Детская инфекционная клиническая больница», инфекционном отделении ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница», инфекционной больнице ГБУ РС(Я) «Мирнинская ЦРБ» и инфекционных отделениях 29 районных и городских медицинских организаций. В регионе количество инфекционных коек в 2022 г. представлено 676 койками (среднегодовой показатель), из них взрослых коек 301, детских – 128, смешанных – 247. Увеличение количества взрослых и детских коек связано в первую очередь с перепрофилированием их для лечения пациентов с КВИ на всей территории республики.

В 2022 г. развернуто 9 временных инфекционных госпиталей для пациентов с COVID-19, максимальное количество коек достигало 533 единицы, из них 160 коек были с кислородной подводкой, 210 - с неинвазивной вентиляцией легких, 42 - с возможностью доступа к инвазивной вентиляции легких. Среднегодовая занятость койки за 2022 г. 270 дней. Обеспеченность койками на 10 тыс. населения повысилась к 2022 г. с 2,28 до 5,96 - в 2 раза, однако с учетом климато-географических особенностей региона и транспортной доступности медицинских организаций на отдельных территориях республики требуется дальнейшее увеличение коекного фонда. На сегодняшний день требуется проведение

капитального ремонта 12 инфекционных отделений, в реконструкции нуждаются отделения в 7 районах Республики Саха (Якутия).

Штатных единиц врачей-инфекционистов для работы в стационаре всего 34, из них занято 91,2%, физических лиц в инфекционных отделениях работает 28 чел. при расчетном количестве 1 врач на 15 больных.

С 2021 г. начал работу Республиканский гепатологический центр на базе ГБУ РС(Я) «ЯРКБ» - организационной структуры, объединяющей этапы диспансерного наблюдения, стационара и организационно-методического центра. В связи с неблагополучием территории Якутии по заболеваемости вирусными гепатитами и их последствиями (цирроз и рак печени) подготовлен проект целевой программы «Совершенствование методов оказания медицинской помощи больным хроническими гепатитами В, С и D на 2022-2024 гг. в РС(Я)» с комплексом профилактических, диагностических и лечебных мероприятий, что позволит снизить заболеваемость и смертность от вирусных гепатитов и их последствий, таких как цирроз и рак печени, приводящих к инвалидизации и преждевременной смертности. Маршрутнаяизация пациентов с хроническими вирусными гепатитами в регионе регламентируется приказами МЗ РС(Я) «Об организации медицинской помощи больным ХВГ в РС(Я)», «О Комиссии по отбору больных хроническими вирусными гепатитами на этиологическую терапию».

В течение 2022 г. курс противовирусной терапии прошел 351 чел. с хроническими гепатитами, 86% были с гепатитом С, остальные – с НВИ-инфекцией, в том числе 47 пациентам была начата противовирусная терапия HD-гепатита препаратом «Булевиртид». В перспективе запланировано увеличение охвата пациентов с хроническим гепатитом С этиотропной терапией до 60% к 2025 г.

За последние 12 лет проведено 95 ортотопических трансплантаций печени у больных хроническими вирусными гепатитами с циррозом (76,8%) и раком печени (23,2%). 80 пересадок проведено в федеральных клиниках, 15 – в республике.

В 2022 г. проведено 329 телемедицинских консультаций по коронавирусной инфекции, госпитализировано 73 пациента с COVID-19 с отдаленных территорий региона, а также организованы 34 телеконсультации по другим инфекционным заболеваниям.

В республике систематически проводятся научные и научно-практические конференции, в том числе и хорошо известные за пределами Якутии, традиционные республиканские школы гепатологов. Мероприятие проводится в течение 22 лет с приглашением ведущих специалистов из Москвы, Санкт-Петербурга, Владивостока, Челябинска и других городов страны. Всего в рамках непрерывного медицинского образования по инфекционным болезням за 2022 г. прошел обучение 891 специалист с высшим медицинским образованием. Ежеквартально на базе Клиники СВФУ проводятся Школы для пациентов с вирусными гепатитами, на постоянной основе проводится просветительская работа в СМИ, социальных сетях, телевидении.

В РС(Я) 27 февраля 2023 г. принят комплексный план мероприятий по профилактике, предупреждению распространения и лечению гепатита С до 2030 г., где предусмотрены мероприятия по совершенствованию системы выявления и профилактики хронического гепатита С, обеспечению учета и оказания медицинской помощи, повышению информированности и проведению дополнительного профессионального образования работников медицинских организаций и лабораторной службы, профилактики инфицирования вирусом гепатита С при оказании медицинской помощи.

Принят план работы Министерства здравоохранения РС(Я) «Об утверждении Комплексного ведомственного плана (Дорожная карта) по снижению смертности населения от инфекционных заболеваний в РС(Я) на 2023-2024 гг.».

Исходя из вышеизложенного, для дальнейшего ограничения распространения инфекционных болезней и снижения смертности от их последствий необходимо:

- выполнение комплекса мер по достижению целевых показателей реализации государственных программ по ВИЧ-инфекции, туберкулезу;

- обеспечение повышенной инфекционной настороженности в связи с нарастанием внешних биологических рисков и усилением миграционных потоков;

- обеспечение готовности к подъему заболеваемости природно-очаговыми заболеваниями за счет вакцинации в

рамках календаря по эпидемическим показаниям;

- совершенствование диагностики, наблюдения и учета больных с инфекционной патологией;

- интеграция тестирования и лечения социально-значимых инфекционных болезней с другими службами, централизация оказания медицинской помощи;

- повышение лекарственного обеспечения пациентов с хроническими вирусными гепатитами с использованием всех возможных источников финансирования, в т.ч. в рамках региональной программы;

- увеличение боксированности кочевого фонда и эффективное управление кочевым фондом.

**Заключение.** Ситуация по инфекционным заболеваниям в Республике Саха (Якутия), несмотря на достижения в области здравоохранения в последние годы, остается нестабильной, наблюдается рост заболеваемости по 20 инфекционным нозологиям. В связи со сложной ситуацией по инфекционной патологии необходима поэтапная реализация комплексного плана развития инфекционной службы республики со строительством инфекционной больницы и реконструкцией (капитальным ремонтом) 95% кочевого фонда. Требуется реорганизация отделений для увеличения боксированных отделений с последующим перераспределением кочевого фонда.

Необходимо эффективное взаимодействие между государственными органами и медицинскими организациями на всех уровнях, в том числе в части введения ограничительных мероприятий и эффективного управления силами и средствами.

Нужны комплексные меры для устранения кадрового дефицита: повышение престижа профессии врача инфекциониста, создание комфортных условий труда, повышение заработной платы, совершенствование системы подготовки кадров по инфекционным болезням, увеличение числа целевых направлений.

*Работа выполнена в рамках государственного контракта № 7161 на выполнение НИР «Эффективность системы здравоохранения арктической зоны Республики Саха (Якутия) в контексте инновационного развития: анализ и прогноз. Этап 1».*

## Литература

1. Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи больным с инфекционной патологией в Республике Татарстан / И.Э. Кравченко, А.М. Галиева, М.Р. Гатауллин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019. Т. 24, № 3. С. 108-117.

Topical issues of improving medical care for patients with infectious pathology in the Republic of Tatarstan / I.E. Kravchenko, A.M. Galieva, M.R. Gataullin [et al.] // Epidemiology and infectious diseases. 2019; 24 (3): 108-117.

2. Анализ основных показателей деятельности инфекционной службы Российской Федерации / Н.Д. Ющук, Г.Э. Улумбекова, С.А. Палевская [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016. № 3. С. 13-23.

Analysis of the main indicators of the activity of the Infectious diseases Service of the Russian Federation / N.D. Yushchuk, G.E. Ulumbekova, S.A. Palevskaya [et al.] // Infectious diseases: news, opinions, training. 2016; 3: 13-23.

3. Гридин О.В., Перхов В.И., Калиев М.Т. Пандемия COVID-19: реализованные решения и предстоящие задачи в сфере общественного здравоохранения // Менеджер здравоохранения. 2020. № 7. С. 12-16.

Gridnev O.V., Perkhov V.I., Kaliev M.T. The COVID-19 pandemic: implemented solutions and upcoming tasks in the field of public health // Health care manager. 2020; 7: 12-16.

4. Инфекционная заболеваемость и ресурсное обеспечение инфекционной службы в муниципальных районах Республики Татарстан / А.М. Галиева, А.Ю. Вафин, И.Э. Кравченко [и др.] // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98, № 6. С. 1029-1033.

Infectious morbidity and resource provision of the infectious service in the municipal districts of the Republic of Tatarstan/A.M. Galieva, A.Yu. Vafin, I.E. Kravchenko [et al.]//Kazan Medical Journal. 2017; 98 (6): 1029-1033.

5. Корхмазов В.Т., Перхов В.И. Динамика показателей общебольничной летальности от инфекционных болезней до и во время пандемии COVID-19 // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. № 1. С. 403-413.

Korkhmazov V.T., Perkhov V.I. Dynamics of indicators of hospital-wide mortality from infectious diseases before and during the COVID-19 pandemic // Modern problems of healthcare and medical statistics. 2022; 1: 403-413.

6. Корхмазов В.Т., Перхов В.И. К вопросу о необходимости расширения использования технологий мобильной медицины в период инфекционных пандемий // Российский медицинский журнал. 2022. Т. 28, № 1. С. 5-10.

Korkhmazov V.T., Perkhov V.I. On the need to expand the use of mobile medicine technologies during infectious pandemics // Russian Medical Journal. 2022; 28 (1): 5-10.

7. Перхов В.И., Песенникова Е.В. Состояние и основные направления модернизации инфекционной службы здравоохранения Российской Федерации // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 1. С. 8-13.

Perkhov V.I. Pesennikova E.V. The state and main directions of modernization of the infectious health service of the Russian Federation // Infectious diseases: news, opinions, training. 2021; 10 (1): 8-13.

А.К. Оконешникова, Т.И. Николаева, П.В. Никифоров,  
Л.В. Игнатьева, С.А. Мыреева

## ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ ПРОЕКТ СОЗДАНИЯ ПРОТИВОБОЛЕВОЙ ПОМОЩИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.14

УДК 614.2

Одной из наиболее сложных и нерешенных проблем современной онкологии является оказание медицинской помощи инкурабельным больным.

В рамках выполнения комплексной национальной программы развития паллиативной медицинской помощи в Российской Федерации (Приказ Министерства здравоохранения РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ от 31.05.19 г № 345н/372н) авторами разработан проект по созданию Центра противоболевой терапии в ГБУ РС(Я) «ЯРОД» г. Якутск и противоболевых кабинетов в Центрах амбулаторной онкологической помощи.

Изучена нормативно-правовая база, выполнен расчет пациентов, нуждающихся в адекватном обезболивании в конце жизни за 2022 г. В проекте показана актуальность данной темы, обоснована медико-социальная значимость, произведен SWOT-анализ проекта, оценены основные риски проекта и способы устранения и минимизации негативных последствий.

**Ключевые слова:** хронический болевой синдром, центр лечения боли, кабинет противоболевой помощи, интервенционные методы, организация лечения боли, лечение боли.

One of the most complex and unsolved problems of modern oncology is the provision of medical care to incurable patients. Chronic pain syndrome is one of the most common phenomena causing severe and painful suffering in patients with malignant neoplasms.

As part of the implementation of a comprehensive national program for the development of palliative care in the Russian Federation (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated May 31, 2019 No. 345н/372н), the authors developed a project to create a Center for Pain Therapy in the State Budgetary Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) «YAROD» Yakutsk and pain rooms in the Outpatient Oncology Care Centers (CAOC).

The regulatory framework was studied, and a calculation was made of patients requiring adequate pain relief at the end of life for 2022. This project shows the relevance of this topic, substantiates its medical and social significance, carries out a SWOT analysis of the project, evaluates the main risks of the project and ways to eliminate and minimize negative consequences.

**Keywords:** chronic pain syndrome, pain treatment center, pain care office, intervention methods, organization of pain treatment, pain treatment.

**Введение.** Несмотря на выдающиеся достижения в области диагностики и лечения злокачественных новообразований (ЗНО), по прогнозируемым данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), следует ожидать увеличения роста заболеваемости и смертности от ЗНО, а значит и роста пациентов с болевым синдромом [5,9].

**ОКОНЕШНИКОВА Алена Константиновна** – к.м.н., доцент Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, врач-нейрохирург, врач-хирург Якутского республикан. онкологич. диспансера, [alena-okoneshnikova@mail.ru](mailto:alena-okoneshnikova@mail.ru). <http://orcid.org/0000-0003-1556-3095>; **НИКОЛАЕВА Татьяна Ивановна** – к.м.н., доцент Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, гл. врач Якут. респ. онкологич. диспансера; **НИКИФОРОВ Пётр Владимирович** – доцент Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, директор ЯРМИАЦ; **ИГНАТЬЕВА Лена Васильевна** – к.м.н., доцент Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, зам. гл. врача Якут. респ. онкологич. диспансера; **МЫРЕЕВА Светлана Анатольевна** – к.м.н., зам. гл. врача по амбулаторно-поликлиническим вопросам, врач-гинеколог, врач-онколог Якут. респ. онкологич. диспансера.

Установлено, что хронический болевой синдром (ХБС) в онкологической практике встречается в большинстве случаев. По данным специализированной литературы, на начальных стадиях опухолевого процесса на болевой синдром жалуются 35-50 % пациентов, при прогрессировании заболевания – до 75% пациентов, а в терминальной стадии до 95 -100% [5,7].

Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 г № 323 -ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» Минздравом Российской Федерации (МЗ РФ) утверждено Положение об организации паллиативной помощи [1,2]. В РФ и во всем мире паллиативная медицинская помощь (ПМП) как самостоятельное направление в здравоохранении получила свое начало в онкологической практике, поскольку пациенты, страдающие от ЗНО, в большей степени нуждались в избавлении от боли [5].

Во многих развитых странах мира на протяжении многих лет имеется служба оказания специализированной противоболевой помощи [10-12]. Оказание противоболевой помощи

страдающим от ХБС подразумевает несколько градаций уровней, когда данная помощь оказывается. Градация уровней непосредственно связана со специализацией медицинских работников и возможностью лечебного учреждения. Установлено, что доля пациентов уменьшается по мере продвижения пациентов вверх по иерархии. Так, в Канаде на этапе первичной помощи с пациентами работают врачи физиотерапевты, психологи [12]. Специальное пособие для врачей первичного звена по диагностике и лечению ХБС подготовлено во Франции (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé - ANAES). Специализированную помощь пациентам с ХБС в Канаде оказывают врачи нейрохирурги, анестезиологи, ортопеды. В свою очередь во Франции имеются алгологические блоки, которые представляют собой междисциплинарные консультативные службы, состоящие из трех специалистов [13]. В случае если не удалось оказать необходимую помощь, пациент направляется на следующий этап в междисциплинарную клинику боли.

В РФ, по данным литературы, имеется около 15 центров лечения болевого синдрома. Также установлено, что отставание РФ от стран Европы по развитию центров боли и подготовке специалистов составляет 20-25 лет [5, 6]. Как и во всех регионах РФ, в Республике Саха (Якутия) (РС (Я)) организация противоболевой помощи реализуется не в полном объеме. В регионе не существует кабинетов противоболевой терапии, как у онкологических, так и у неонкологических пациентов, что определяет актуальность данной работы.

**Материалы и методы исследования** В РС (Я) в 2022 г. диагностировано 2614 случаев впервые в жизни выявленных ЗНО, из них 1291 (49,4%) мужчины и 1323 (50,6%) женщины. На конец 2022 г. в РС (Я) состояло на учете 13 286 пациентов (2021 г. – 12 560). Показатель распространенности составил 1339,2 на 100 тыс. населения. Распределение впервые выявленных злокачественных новообразований по стадиям: I стадия – 26,3%, II – 22,9, III – 18,6, IV – 27,1%. По данным Федеральной службы государственной статистики (Госкомстат), в РС (Я) показатель смертности от ЗНО остаётся ниже, чем в среднем по РФ.

По предварительным данным Росстата, в РС (Я) показатель смертности от злокачественных новообразований за 2022 г. составил 126,3 на 100 тыс. населения (общее число умерших от ЗНО составил 1201 пациент, из них мужчин 790, женщин 411) [8].

Приказом МЗ РФ N 345н, Минтруда России N 372н от 31.05.2019 "Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья" утверждены показания к оказанию ПМП онкологическим пациентам: наличие метастатических поражений при незначительном ответе на специализированную терапию или наличие противопоказаний к ее проведению, наличие метастатических поражений центральной нервной системы, печени, легких, наличие боли и других тяжелых проявлений заболевания [2].

На сегодняшний день в онкологической практике для определения потребности в ПМП необходимо учитывать данные о заболеваемости, распространенности и смертности от ЗНО на территориальном уровне, а также

число ЗНО, диагностированных на IV ст. [5].

В рамках проекта по созданию Центра противоболевой терапии на базе Якутского республиканского онкологического диспансера и противоболевых кабинетах в Центрах амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП) выполнен расчет численности пациентов онкологического профиля, нуждающихся в оказании ПМП в конце жизни, согласно рекомендации ВОЗ (Global Atlas of Palliative Care at the End of Life. London/Geneva: Worldwide Palliative Care Alliance and World Health Organization, 2014) [4]:

$$C = A \times B / 100,$$
 где A - общая смертность от заболеваний (ЗНО), B - распространенность болевого синдрома (84 %, фиксированное число), C - число пациентов, нуждающихся в оказании паллиативной медицинской помощи.

$$C = 1201 \times 84 \% / 100 = 1009.$$

Таким образом, в 2022 г. в адекватном обезболивании нуждались в конце жизни 1009 пациентов.

В рамках организационного проекта по созданию Центра и кабинетов противоболевой терапии в медицинских организациях РС (Я) авторами проведен анализ нормативно-правового и регламентного обеспечения оказания противоболевой терапии онкологическим пациентам.

Был принят целый перечень правительственные документов, направленных на расширение доступности обезболивания: ФЗ от 31.12.2014 г №501-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах»; ФЗ от 06.03.2019 г № 18-ФЗ «О внесении изменений в ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи; Постановления Правительства РФ: от 06.08.2015 г. № 807 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства РФ по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров» и признании утратившим силу пункта 3 Положения об использовании наркотических средств и психотропных веществ в ветеринарии [5, 6].

Выполнен анализ доступности обезболивания при оказании паллиативной медицинской помощи, в том числе с использованием наркотических средств и психотропных веществ в РС (Я). Организацией, уполномоченной на осуществление деятельности с оборотом наркотических средств и психотропных веществ в РС (Я), является АО «Сахафармация». По данным на 2022 г., в РС (Я) имеются 343 организации, осуществляющие отпуск физическим лицам наркотических и психотропных веществ, данные точки организованы в 33 административно-территориальных образованиях, в том числе в 158 фельдшерско-акушерских

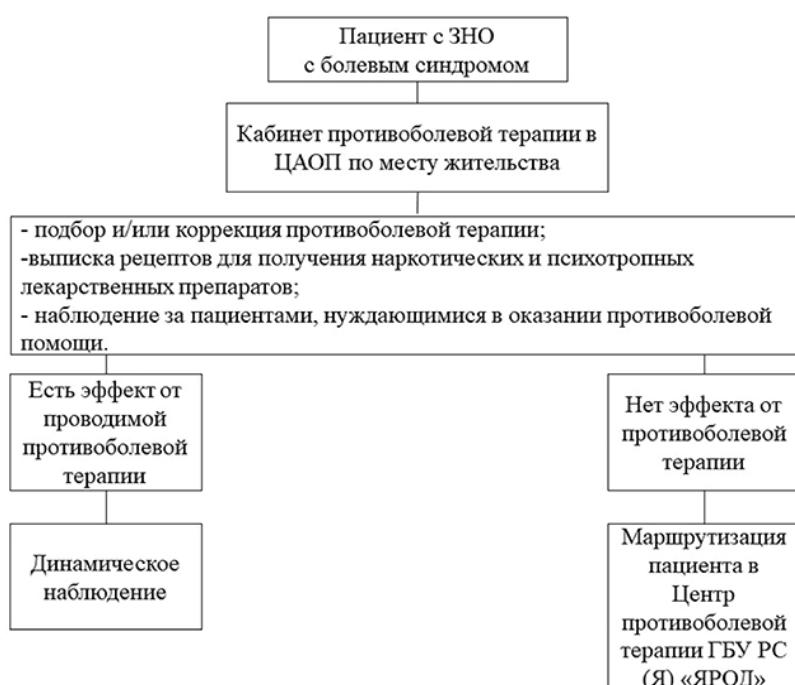


Рис. 1. Организационная модель проекта

пунктах, 10 фельдшерских пунктах, 175 врачебных амбулаториях [4].

На сегодняшний день имеется тенденция к нарастанию количества пациентов с IV стадией болезни из числа всех пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением в онкологических учреждениях РФ. Исходя из этого следует учесть, что количество пациентов, нуждающихся в ПМП, будет неуклонно расти [5, 9].

**Результаты.** В рамках данной научной работы нами разработан проект по созданию Центра и кабинетов противо-

воболевой терапии в медицинских организациях РС (Я) для онкологических пациентов на базе ГБУ РС (Я) «ЯРОД» и ЦАОП. На рис.1 представлена организационная модель проекта.

Определены сильные и слабые стороны проекта посредством SWOT-анализа проекта (табл. 1).

Для достижения цели проекта необходимо выполнение следующих задач:

1. Разработка комплекса организационно-методических мероприятий, включающая:
- утверждение локальных нормативных актов по организации кабинетов и Центра противовоболевой терапии;

- издание и утверждение организационного приказа;
- получение лицензии на оказание паллиативной медицинской помощи;
- утверждение должностных обязанностей сотрудников;
- изменение штатного расписания ЦАОП и поликлинической службы ГБУ РС (Я) «ЯРОД»;
- утверждение алгоритма

Таблица 1

**SWOT-анализ проекта создания Центра и кабинетов противовоболевой терапии на базе ГБУ РС (Я) «ЯРОД и ЦАОП РС (Я)**

Сильные стороны	Слабые стороны
Структурное подразделение ГБУ РС (Я) «ЯРОД», ЦАОП РС (Я)	Отсутствие государственной программы по изучению и лечению ХБС у онкологических пациентов
Отсутствие противовоболевых центров, кабинетов в РС (Я)	Достаточно длительный процесс согласования всех организационных вопросов при создании противовоболевой службы
Наличие современного медицинского оборудования в ГБУ РС (Я) для проведения интервенционных хирургических методов лечения ХБС	Отсутствие нормативно-правовых актов, регламентирующих оказание противовоболевой помощи
Включение ХБС в МКБ-11 как самостоятельное заболевание	Отсутствие источников финансирования
Гарантированный поток пациентов с ХБС	Недостаточное число квалифицированных специалистов и отсутствие государственных специализированных кабинетов/центров для лечения хронической боли
Наличие высококвалифицированного медицинского персонала	Отсутствие у населения достоверной информации о причинах возникновения хронической боли, способах ее профилактики и методах лечения
Предложение высокотехнологичных медицинских услуг по лечению болевого синдрома	Большая протяженность территории РС (Я)

Таблица 2

**Оценка рисков проекта по организации Центра и кабинетов противовоболевой терапии на базе ГБУ РС (Я) «ЯРОД и ЦАОП РС (Я)**

Наименование риска	Оценка риска	Способы устранения и минимизации негативных последствий
<b>Внешние риски</b>		
Риск неполучения соответствующих государственных согласований	Высокая	Соответствие всем требованиям, предъявляемым к медицинским услугам
<b>Внутренние риски</b>		
Снижение качества услуг как результат недостаточно-го опыта персонала	Средняя	Прием на работу только высококвалифицированного персонала
Нехватка собственных средств для финансирования проекта	Средняя	Поддержание минимального запаса денежных средств
Выход из строя оборудования	Высокая	Заключение договоров гарантитного обслуживания
Отсутствие эффективной системы управления или снижение качества менеджмента	Низкая	Постоянный мониторинг деятельности медицинского центра
Трудности в подборе квалифицированных кадров	Средняя	Поддержание высокого уровня заработной платы
Энергетические перебои	Низкая	Установка системы бесперебойного снабжения электротермией
Риск снижения запасов	Средняя	Поддержание минимально необходимого объема запасов

маршрутизации пациентов с ХБС онкологического генеза в Центр противоболевой терапии в ГБУ РС (Я) «ЯРОД».

2. Создание материально-технической базы организации:

- выделение и освобождение кабинетов для противоболевых кабинетов;
- оснащение кабинетов (закуп необходимого оборудования, инвентаря).

3. Организация работы Центра и кабинетов противоболевой терапии на базе ГБУ РС (Я) «ЯРОД» и ЦАОП РС(Я):

- обучение персонала (по программам повышения квалификации в ведущих научных центрах РФ (очная, заочная,очно-заочные формы обучения));

- утверждение работы кабинетов и Центра противоболевой терапии (график работы, квартцевание);
- внедрение новых методов малоинвазивного хирургического лечения хронического болевого синдрома в целях совершенствования оказания противоболевой помощи.

Также в рамках управления данным проектом выполнена оценка прогнозируемых рисков и способов их устранения (табл. 2).

В противоболевых кабинетах в ЦАОП РС (Я) прием будут вести врачи-терапевты или врачи-онкологи, обучившиеся на курсах повышения квалификации по специальности «Паллиативная помощь» или на курсах фармакотерапии хронического болевого синдрома у онкологических пациентов. В Центре противоболевой терапии на базе ГБУ РС (Я) «ЯРОД» прием будет вести врач-хирург или нейрохирург, прошедший курс повышения квалификации по специальности «Паллиативная помощь»; интервенционные методы хирургического лечения ХБС будут осуществляться на базе дневного стационара отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения (ОРХМДил).

Лечение болевого синдрома пациентов с ЗНО будет проводиться как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания, а также в послеоперационном периоде и весь период лечения основного заболевания. Также будет проводиться лечение болевого синдрома, не связанного с основным заболеванием.

Кабинет противоболевой терапии осуществляет следующие задачи:

- 1) лечение болевого синдрома и других тяжелых проявлений заболевания, обусловленных ЗНО;

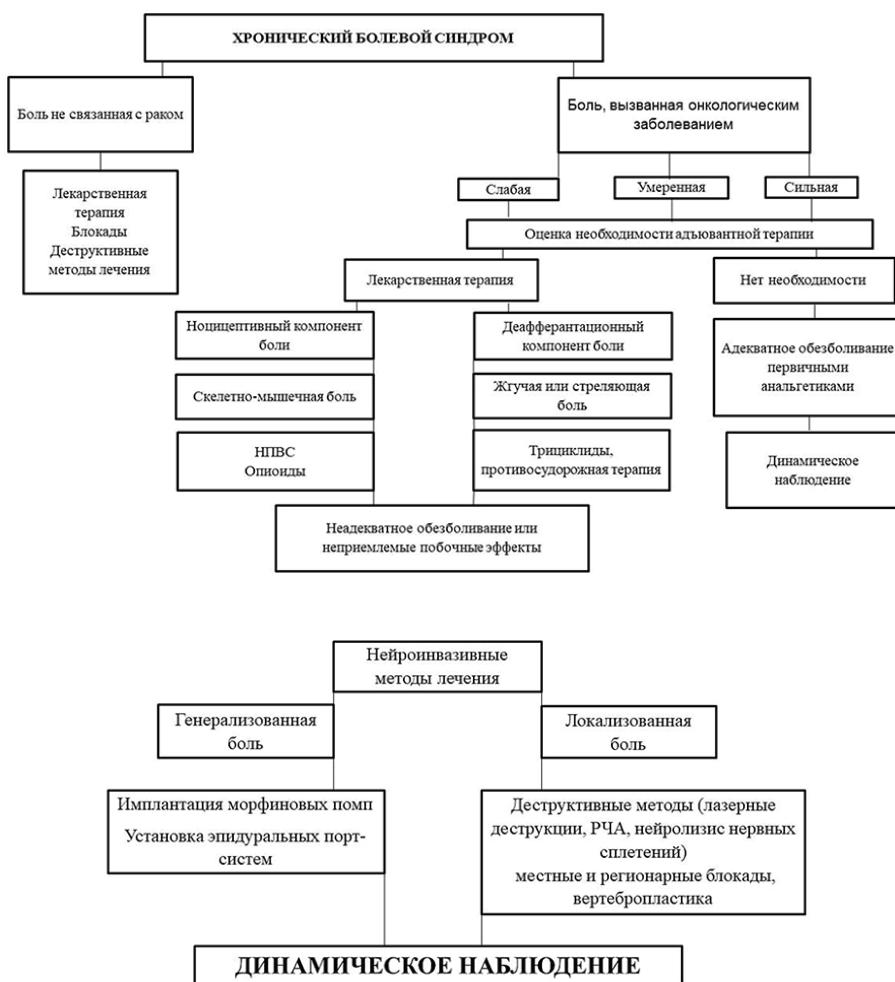


Рис. 2. Алгоритм интервенционных методов хирургического лечения хронического болевого синдрома у онкологических пациентов

2) подбор противоболевой терапии, назначение лекарственных препаратов, включая наркотические и психотропные лекарственные препараты;

3) наблюдение за пациентами, нуждающимися в оказании противоболевой терапии;

4) маршрутизация пациента в Центр противоболевой терапии на базе ГБУ РС (Я) «ЯРОД» при стойком болевом синдроме, резистентном к фармакотерапии, для проведения интервенционного хирургического лечения хронического болевого синдрома.

В Центре противоболевой терапии будет выполняться в основном подбор пациентов на интервенционные методы хирургического лечения. Перечень выполняемых вмешательств показан на рис.2.

Также в рамках данного проекта сформированы задачи, которые необходимо выполнить для реализации данной работы:

- 1) осуществление финансового плана проекта;

2) расчет расходов, необходимых для организации обучения медицинского персонала, оснащения рабочих мест;

3) организация телемедицинских консультаций кабинетов и Центра противоболевой терапии.

Таким образом, данная научная работа по организации противоболевой помощи онкологическим пациентам в Республике Саха (Якутия) требует доработки в плане оценки экономической эффективности, правовой защиты до внедрения в практическую деятельность.

**Заключение.** Представленный нами проект по организации противоболевой помощи онкологическим пациентам в Республике Саха (Якутия) разработан для улучшения качества жизни пациентов и их семей. Эффективная работа данного проекта позволит получить специализированную противоболевую помощь в отдаленных и труднодоступных районах РС (Я).

## Литература

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-фз (ред. от 28.12.2022).

On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation. Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ (edit. From 28.12.2022)

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, от 31 мая 2019 г. №345н, Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации (Минтруд России) № 372н от 31.05.2019 г. «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».

The Order of the Ministry of Health of Russia No. 345n and the Order of the Ministry of Labor of Russia No. 372n, dated May 31, 2019, titled On the Approval of the Regulations on the Organization of Palliative Medical Care, including the Procedure for Interaction between Medical Organizations, Social Service Organizations, and Public Associations, Other Non-Profit Organizations Engaged in Health Protection.

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 03 октября 2019 г №831 (ред.от 22.11.2019) «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

The Order of the Ministry of Health of Russia dated October 3, 2019, No. 831 (ed. on November 22, 2019), titled On the Approval of the De-

partmental Targeted Program 'Development of the Palliative Medical Care System'.

4. Распоряжение Правительства РС (Я) от 5 декабря 2022 года N 1152-р «Об утверждении региональной программы развития паллиативной медицинской помощи в Республике Саха (Якутия) на 2022–2025 годы».

Order of the Government of the Sakha Republic dated December 5, 2022 N 1152-r On Approval of the Regional Program for the Development of Palliative Care in the Sakha Republic for 2022–2025.

5. Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова; под. ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприня. - М.: Молодая гвардия, 2022.-520 с.:ил.

National Guidelines for Palliative Care in Oncology / Abuzarova G.R.; under. ed. of Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor Caprina A.D. - M.: Young Guard, 2022. P. 520.

6. Орел В.И., Носырева О.М., Воробцова И.Н. Проектный подход как образовательная технология: создание службы регистрации и информационного сопровождения пациентов с подозрением и установленным диагнозом «злокачественное новообразование». Медицина и организация здравоохранения. 2018; 3(3): 4–11.

Ortel V.I., Nosyрева О.М., Vorobtsova I.N. Project Approach as an Educational Technology: Creating a Service for Registration and Information Support of Patients with Suspected and Established Diagnosis of Malignant Neoplasm. Medicine and Healthcare Organization. 2018; 3(3): 4–11.

7. Пронина Е.П. Проблемы реализации прав пациентов с онкологиями на паллиативную помощь. Актуальные проблемы государства и права. 2018; 2 (8): 113–118.

Пронина Е.П. Problems of Realizing the Rights

of Patients with Cancer Pathologies to Palliative Care. Current Problems of State and Law. 2018; 2 (8): 113–118.

8. Росстат: Федеральная служба государственной статистики: официальный сайт. – Москва, 1999–2022 гг. – URL: <https://rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 10 октября 2023 г.)

Rosstat: Federal State Statistics Service: official website. – Moscow, 1999–2022. – URL: <https://rosstat.gov.ru/> (access date: October 10th, 2023)

9. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – илл. – 239 с.

The State of Cancer Care for the Population of Russia in 2021. Ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. M.: Herzen University — branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2022. P. 239.

10. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. JAMA. 2017; 318:197–198.

11. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: A randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2016; 34:557–565.

12. Denis F, Yossi S, Septans AL, et al. Improving survival in patients treated for a lung cancer using self-evaluated symptoms reported through a web application. Am J Clin Oncol. 2017; 40:464–469.

13. Pukrittayakamee P, Sapinum L, Suwan P, et al. Validity, reliability and responsiveness of the Thai Palliative Care Outcome Scale staff and patient versions among cancer patients. J Pain Symptom Manage. 2018; 56:414–420.

Л.Ф. Тимофеев, А.Л. Тимофеев

## ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) ЗА ПЕРИОД 2005-2021 ГГ.

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.15

УДК 616.311:616.516-08

Проведена сравнительная оценка показателей первичной заболеваемости всего населения Республики Саха (Якутия) по классам болезней с аналогичными среднероссийскими показателями за период 2005-2021 гг. В результате выявлены классы болезней, имеющие высокие уровни в масштабе всей Российской Федерации в течение рассматриваемого периода. В этом плане выделяются следующие классы болезней: болезни нервной системы, глаза и его придаточного аппарата, болезни органов дыхания и пищеварения, болезни кожи и подкожной клетчатки, травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин. Ставятся очевидными точки приложения сил и средств органов управления здравоохранением и медицинских организаций республики для улучшения показателей общественного здоровья.

**Ключевые слова:** первичная заболеваемость, первичная заболеваемость по классам болезней, Республика Саха (Якутия), заболеваемость населения Российской Федерации.

The article presents a comparative analysis of primary morbidity indicators for the entire population of the Republic of Sakha (Yakutia) by disease class with similar average Russian indicators. As a result, classes of diseases were identified that had high levels throughout the Russian Federation during the period under review. In this regard, the following classes of diseases are distinguished: diseases of the nervous system, eyes and its appendages, diseases of the respiratory and digestive organs, diseases of the skin and subcutaneous tissue, injuries, poisoning and some other consequences of external causes. The points for applying the efforts and resources of health care authorities and medical organizations of the republic to improve public health indicators are becoming obvious.

**Keywords:** primary morbidity, primary morbidity by disease class, Republic of Sakha (Yakutia), morbidity in the population of the Russian Federation.

**ТИМОФЕЕВ Леонид Федорович** – д.м.н., проф. Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, [tlfnauka@mail.ru](mailto:tlfnauka@mail.ru); **ТИМОФЕЕВ Артем Леонидович** – зам. гл. врача ГАУ РС(Я) «Медицинский центр г. Якутска», [su-yuol@mail.ru](mailto:su-yuol@mail.ru).

Таблица 1

**Первичная заболеваемость всего населения Российской Федерации и Республики Саха (Якутия) в 2005, 2010-2021 гг. (на 1000 населения)**

	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Первичная заболеваемость на 1000 населения</b>													
РФ	743,7	780,0	796,9	793,9	799,4	787,1	778,2	785,3	778,9	782,1	780,2	759,9	857,1
РС (Я)	881,7	1023,4	1047,4	1066,5	1107,0	1098,1	1026,6	1043,8	1021,1	1015,3	1032,9	899,6	1053,8
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни													
РФ	37,3	32,8	32,4	32,1	30,9	30,8	28,1	27,9	27,3	27,0	26,6	20,5	21,4
РС (Я)	32,6	30,5	27,0	27,9	34,7	32,6	26,7	28,2	26,9	29,1	26,3	16,2	18,0
Новообразования													
РФ	9,5	10,8	11,1	11,6	11,4	11,6	11,4	11,4	11,4	11,6	11,9	9,8	10,2
РС (Я)	9,1	10,7	11,3	11,9	12,1	11,1	12,2	10,4	10,5	9,5	10,6	6,9	9,1
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм													
РФ	4,5	4,9	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7	4,5	4,3	4,2	3,3	3,5
РС (Я)	6,1	5,8	5,6	5,3	6,1	5,6	4,8	4,3	3,3	3,8	4,1	2,7	3,6
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ													
РФ	9,6	10,2	10,3	10,6	10,6	11,2	13,3	13,9	14,0	13,1	14,4	11,0	11,4
РС (Я)	15,7	16,7	15,9	14,7	20,3	15,7	12,6	9,2	6,6	8,2	13,1	6,4	8,4
Болезни нервной системы													
РФ	15,3	16,4	16,5	16,3	16,5	16,2	15,4	15,2	15,0	14,8	14,8	12,5	13,5
РС (Я)	27,8	32,0	32,6	33,9	36,7	36,6	28,7	22,7	18,7	18,7	19,1	14,6	18,5
Болезни глаза и его придаточного аппарата													
РФ	33,6	33,0	33,3	35,2	35,0	34,7	33,3	32,6	31,6	31,4	30,0	23,9	24,9
РС (Я)	46,0	49,5	47,3	49,6	50,2	52,9	40,2	39,5	33,3	32,8	34,2	22,9	29,3
Болезни уха и сосцевидного отростка													
РФ	24,1	27,1	27,8	28,2	28,0	27,7	26,6	26,3	25,9	25,5	25,0	20,5	21,3
РС (Я)	22,5	25,4	23,8	24,0	24,9	26,7	25,6	21,5	21,1	21,0	23,6	15,0	17,6
Болезни системы кровообращения													
РФ	23,0	26,1	26,6	26,6	29,9	28,8	31,2	31,7	32,1	32,6	35,0	29,4	30,5
РС (Я)	26,8	29,8	30,1	31,8	37,6	33,2	25,9	22,0	20,2	24,2	32,8	18,9	22,8
Болезни органов дыхания													
РФ	294,4	324,0	338,8	330,9	338,4	333,4	337,9	351,6	353,5	359,8	356,2	370,6	407,1
РС (Я)	351,2	461,5	488,8	491,5	490,6	493,9	500,4	538,5	565,6	570,0	579,8	500,1	559,0
Болезни органов пищеварения													
РФ	35,4	33,4	33,3	34,8	35,2	36,6	35,3	35,6	34,0	33,1	32,0	26,3	26,9
РС (Я)	71,0	77,7	83,1	87,0	95,9	94,4	78,6	71,0	58,3	55,7	51,3	43,4	49,1
Болезни кожи и подкожной клетчатки													
РФ	49,7	48,2	47,5	48,0	47,0	46,3	44,0	42,5	41,0	40,3	40,7	34,0	35,6
РС (Я)	56,7	60,2	62,7	62,2	63,9	62,2	55,4	55,6	51,6	45,2	43,3	33,5	37,9
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани													
РФ	33,3	33,5	33,6	33,2	32,3	31,8	30,1	29,5	29,5	29,8	30,3	25,0	26,7
РС (Я)	33,9	36,7	36,6	40,4	40,9	38,7	26,9	31,0	24,5	25,6	26,3	23,7	30,1
Болезни мочеполовой системы													
РФ	46,1	47,9	49,3	49,6	49,8	49,0	46,4	45,6	44,8	44,8	44,5	36,0	36,9
РС (Я)	50,1	50,9	51,5	52,2	59,4	59,0	49,7	47,4	37,3	35,8	36,2	27,8	30,7
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения													
РФ	1,7	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,0	2,1	2,0	2,0	2,0	1,7	1,7
РС (Я)	2,1	2,2	2,1	2,7	3,1	3,0	2,7	2,4	1,8	1,6	2,8	1,7	2,3
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин													
РФ	90,0	91,7	92,8	93,8	92,6	90,2	90,4	89,1	88,2	89,0	90,4	81,3	83,6
РС (Я)	93,7	104,0	101,8	106,5	103,1	105,0	105,3	112,6	117,7	112,2	107,1	95,9	101,5

**Условные обозначения:**

20,3
15,7
8,4
6,4

высокий уровень заболеваемости  
уровень заболеваемости выше среднего  
уровень заболеваемости ниже среднего  
низкий уровень заболеваемости

Таблица 2

Первичная заболеваемость всего населения в РФ и РС (Я) в 2016-2017 гг. (на 100 000 населения)

Классы болезней	РФ		РС (Я)	
	2016	2017	2016	2017
Психические расстройства и расстройства поведения	442,5	416,9	483,8	380,5
Беременность, роды и послеродовой период*	6307,9	6072,5	6504,8	5407,3
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках	92,1	95,6	4,8	-

\* Показатель исчислен на женское население (10-49 лет).

вичной заболеваемости выше среднего, то в 2010-2019 гг. наблюдался уже высокий уровень. По итогам 2017 г. этот показатель в РС(Я) на 31,2% превышал среднероссийский уровень.

По инфекционным и паразитарным болезням в течение рассматриваемого периода уровень заболеваемости в республике был средним, не считая 2012 и 2020 гг. (уровень ниже среднего). По новообразованиям за все годы отмечается средний уровень заболеваемости, не считая также 2020 г.

По болезням крови и кроветворных органов уровень заболеваемости в 2005 и 2010-2014 гг. был выше среднего. По болезням эндокринной системы уровень заболеваемости в разные годы был различным: в 2005, 2010-11, 2013 гг. отмечался высокий уровень, 2012 и 2014 гг. – выше среднего, 2016 и 2021 гг. – ниже среднего, а в 2017-2018 и 2020 гг. – низкий уровень заболеваемости по данному классу болезней.

По болезням нервной системы в 2005, 2010-2016 гг. наблюдался высокий уровень заболеваемости, а в 2017-2019 гг. и 2021 г. отмечался уровень выше среднего. Болезни глаза: только в 2017-2018 гг. и 2020 г. показатель можно отнести к среднему уровню по стране, в остальные рассматриваемые годы отмечались уровни выше среднего и даже высокие (2010, 2013-2014). По болезням уха картина более благоприятная, а в некоторые годы (2011-2012 и 2016-2018) уровень заболеваемости был ниже среднего.

Неоднозначна картина по болезням системы кровообращения. Так, если в 2012-2013 гг. уровень заболеваемости был выше среднего, то в 2016-2018 и 2020 г. уровень стал ниже среднего или даже низким. По болезням органов дыхания только в середине 2000-х гг. уровень был выше среднего, в осталь-

ные годы с 2010 г. – высоким. По болезням органов пищеварения за все годы наблюдался высокий уровень заболеваемости, за исключением 2020 г., когда уровень был выше среднего.

По болезням кожи и подкожной клетчатки в течение 2010-2017 гг. отмечались уровни заболеваемости выше среднего и высокий (2013-2014). По болезням костно-мышечной и мочеполовой систем показатели были в пределах средних величин, исключая 2013-2014 гг., когда по обоим классам отмечался уровень выше среднего. По врожденным аномалиям показатели выше среднего наблюдались не только за 2013-2014 гг., но и в 2019 и 2021 гг.

По классу «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин» вызывает беспокойство количество случаев в последние годы: с 2016 г. отмечались показатели выше среднего, а в 2017 г. наблюдался даже высокий уровень травматизма и отравлений.

По ряду других классов ранее мы оценивали уровень заболеваемости по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (табл. 2) [3]. Так, по психическим расстройствам и расстройствам поведения, а также по осложнениям беременности, родам и послеродовому периоду показатели были в пределах среднего уровня. А по классу «Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках», во многом характеризующему качество оказания всей медицинской помощи в том или ином регионе, показатели республики были неплохими – уровень был низким.

**Заключение.** Таким образом, на основании сравнительной характеристи-

**Введение.** Государственные и региональные органы власти Российской Федерации прикладывают немалые усилия для улучшения состояния здоровья населения. Об этом свидетельствуют, в частности, действующие в настоящее время Национальные проекты по здравоохранению и демографии, Государственная программа развития здравоохранения до 2024 г. При этом немаловажное значение имеет выявление тех классов, видов болезней, которые являются проблемными в тех или иных регионах.

В связи с этим **цель исследования**: провести сравнительную оценку показателей первичной заболеваемости всего населения Республики Саха (Якутия) по классам болезней с аналогичными среднероссийскими показателями.

**Материалы и методы исследования.** Анализу были подвергнуты материалы официальной статистики: Федеральной службы государственной статистики (ФСГС или Росстата) и ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский медицинский информационно-аналитический центр» (ЯРМИАЦ) [1, 2]. При анализе заболеваемости населения был использован персентильный метод. Согласно этому методу, регионы с показателями до 10-й персентиля относились к территориям с низким уровнем того или иного показателя заболеваемости, от 10-й до 25-й персентиля – с уровнем ниже среднего, от 75-й до 90-й – выше среднего и свыше 90-й персентиля – с высоким уровнем. Очевидно, что регионы с показателями в пределах от 25-й до 75-й персентиля относились к группам со средними значениями.

**Результаты и обсуждение.** При анализе выявлен уровень первичной заболеваемости всего населения за 2005 и 2010-2021 гг. по основным классам болезней [1, 2]. В табл. 1 представлены показатели первичной заболеваемости всего населения Российской Федерации и Республики Саха (Якутия) (зарегистрированные заболевания у пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни).

Как было указано, уровни заболеваемости определяли по персентильному методу по всем субъектам РФ, включая Республику Крым и г. Севастополь с 2014 г., а Архангельская и Тюменская области оценивались без учета автономных округов. Аналогичные исследования нами были проведены и ранее [3].

Так, если в 2005 г. республика входила в число территорий с уровнем пер-

ки уровней первичной заболеваемости населения Республики Саха (Якутия) с аналогичными показателями всех регионов Российской Федерации за 2005, 2010-2021 гг. можно сделать следующие выводы.

1. По первичной заболеваемости всего населения Республика Саха (Якутия) стабильно входит в число субъектов федерации с наиболее неблагоприятным уровнем данного показателя, причем в 2010-2019 гг. республика входила в группу регионов с высоким уровнем заболеваемости.

2. По классам болезней (все население): относительно высокие показатели отмечаются по таким классам, как болезни крови, кроветворных органов и эндокринной системы (2005, 2010-2014), болезни нервной системы (2005, 2010-2019 и 2021), органов дыхания и пищеварения (2005, 2010-2021), болезни кожи и подкожной клетчатки (2010-2017), болезни глаза (2005, 2010-2016, 2019 и 2021), врож-

денные аномалии (пороки развития) (2013-2014, 2019 и 2021), травмы и отравления (2015-2021). Кроме того, по болезням костно-мышечной и мочеполовой систем в 2013-2014 гг. наблюдалась уровни заболеваемости выше среднего.

3. Благодаря усилиям органов и учреждений здравоохранения республики, соответствующих профильных служб и специалистов удалось выпрямить ситуацию и улучшить показатели во второй половине 2010-х и к началу 2020-х гг. по следующим классам болезней: болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ; болезни системы кровообращения.

4. Надеемся, что представленные данные станут подспорьем для приложения сил и средств органов, учреждений и служб здравоохранения по наиболее проблемным вопросам здоровья населения в Республике Саха (Якутия).

## Литература

1. Регионы России. Социально-экономические показатели. 2022: Стат. сб. / Росстат. М., 2022. 1122 с.

Regions of Russia. Social and economic indicators. 2022: Stat.coll. / Rosstat. M., 2022. 1122 p.

2. Статистические материалы ГБУ РС (Я) «ЯРМИАЦ».

Statistical materials of the State Budgetary Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) YR-MIAC.

3. Тимофеев Л.Ф., Лутцкан И.П. Актуальные проблемы заболеваемости населения Республики Саха (Якутия) // Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения: материалы к 25-й Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием / ответственный редактор: засл. работник высшей школы РФ, д.м.н., проф. В.А. Кирюшин. Рязань: ОТСиОП, 2021. Вып. 25. 365 с. (С. 97-101).

Timofeev L.F., Lutskan I.P. Current problems of morbidity in the population of the Republic of Sakha (Yakutia) / Social and hygienic monitoring of public health: materials for the 25th All-Russian. scientific-practical conf with. International participation / executive editor: hon. worker of higher education of the Russian Federation, doctor of medical sciences, prof. V.A. Kiryushin. Ryazan, 2021. Vol. 25. 365 p. (P. 97-101).

## ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

Е.Д. Охлопкова, Л.И. Константинова, А.А. Григорьева,  
С.Д. Ефремова, Л.Д. Олесова, А.И. Яковлева,  
С.И. Софонова, Т.Е. Попова, А.Н. Романова

## СОДЕРЖАНИЕ ГОРМОНОВ У НАСЕЛЕНИЯ ЮЖНОЙ ЯКУТИИ, РАБОТАЮЩЕГО В ЗОНЕ С ЕСТЕСТВЕННЫМ РАДИАЦИОННЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ

DOI 10.25789/ YMJ.2023.84.16

УДК 612.441:577.175.44

Проведено исследование уровня гормонов в сыворотке крови у жителей Алданского района РС(Я) в возрасте от 22 до 75 лет. У работающего населения отмечается функциональное напряжение гипофизарно-тиреоидного звена, характеризующееся большей частотой встречаемости уровня тиреоидных гормонов ниже нормы, более ярко проявляющееся у женщин. Повышение концентраций тиреоидных гормонов Т3св, Т4св и Т4общ отмечается с возрастом, Т3общ и Т4общ у людей с повышенным индексом массы тела. Наличие у 10,4% чел. повышенного уровня антител к тиреопероксидазе свидетельствует о напряжении иммунной системы, поэтому рекомендуется в периодических медицинских осмотрах включение эндокринологических обследований.

**Ключевые слова:** радон, эндокринная система, тиреоидные гормоны, кортизол, Южная Якутия.

A study of the level of hormones in the blood serum was carried out in 173 residents of the Aldan region aged from 22 to 75 years, of which 65 (39.8%) were men and 108 (60.2%) women, the average age was 44.0 (35.0; 52.0) years. In the working population, there is functional tension of the pituitary-thyroid link, characterized by a higher frequency of occurrence of thyroid hormone levels below the normal T3total. in 27.2%, T3f. in 19.3% and T4f. in 11.6% of people, more pronounced in women. Increased concentrations of thyroid hormones T3f., T4f. and T4tot. observed with age, T3total and T4total in people with an increased body mass index. The presence of increased levels of antibodies to thyroid peroxidase in 18 (10.4%) people indicates a strained immune system, therefore it is recommended to include endocrinological examinations in periodic medical examinations

**Keywords:** radon, endocrine system, thyroid hormones, cortisol, South Yakutia.

Якут. науч. центр комплексных медицинских проблем: **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., с.н.с., elena\_ohlopkova@mail.ru, **КОНСТАНТИНОВА Лена Ивановна** – к.б.н., н.с., konstanta.l@mail.ru, **ГРИГОРЬЕВА Анастасия Анатольевна** – м.н.с., nastiagrigoryeva@gmail.com, **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с., esd64@mail.ru, **ОЛЕСОВА Любовь Дыгыновна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., oles59@mail.ru, **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., sashyak@mail.ru, **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, sara2208@mail.ru, **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора по научной работе, tata2504@yandex.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ranik@mail.ru.

**Введение.** На территории Алданского района Республики Саха (Якутия) находится самое крупное в России месторождение урановых руд. Изучение и освоение территорий Центрально-Алданского золото-урановорудного района, в котором определены золото-урановый Эльконский, золоторудные Лебединский и Куранахский узлы, с добычей полезных ископаемых привело к появлению очагов радиоактивного заражения (отвалы урановых руд, горные выработки). На 53,5% его территории эколого-геологические условия характеризуются как удовлетворительные, на 39,6 % – как напряженные и 6,9 % – кризисные. Максимальные значения мощности экспозиционной дозы гамма-излучения на некоторых участках составляют 1600-2150 мкР/ч (микрорентген в час), удельная эффективная активность естественных радионуклидов 20441-23640 Бк/кг, а содержание урана 1637-1888·10-4 мг/кг<sup>2</sup>, что превышает фоновые почти в 1000 раз [12]. В горно-таежных ландшафтах района излучение варьирует от 30 до 50 мкР/ч (в Центральной Якутии нормальный радиационный фон составляет 15 мкР/ч) и отмечается загрязнение дикоросов (мх, ягоды и грибы) природными радионуклидами ураном – 238 и радием – 226 [5,13]. Регулярное употребление продукции леса с высоким содержанием радионуклидов может формировать у отдельных граждан более высокие дозы внутреннего облучения [8]. В воздухе 46 помещений, находящихся на территории Алданского района, отмечено превышение санитарных норм содержания радона ( $Rn 222-429\pm86$  Бк/м<sup>3</sup>) [14].

Радон – это радиоактивный газ, является канцерогеном, его радиоактивные частицы при накоплении в организме могут негативно воздействовать на здоровье человека, повреждая структуру ДНК клеток, вызывая патологические процессы, рак легких, гормональные изменения и повышать смертность [1,17]. Установлено, что в населенных пунктах горнопромышленного Алданского района сложилась устойчивая тенденция ухудшения состояния здоровья населения [13].

Воздействие климато-экологических факторов у жителей Севера сопровождается напряжением адаптационных процессов, что в частности проявляется в активации гипофизарно-тиреоидной системы [9]. Тиреоидные гормоны (T4 и T3) играют немаловажную роль в поддержании гомеостаза внутренней среды, нормального функционирования всех органов и систем

(рост, развитие организма, обеспечение энергией органов и тканей, сократительной способности миокарда, моторики кишечника и т.д.) [4]. Изменения уровней тиреоидных гормонов могут нарушать функционирование большинства органов и систем (костно-мышечной, сердечно-сосудистой и нервной систем, желудочно-кишечного тракта) [2].

Поэтому для своевременной разработки и проведения мероприятий по профилактике хронических неинфекционных заболеваний изучение состояния гипофизарно-тиреоидной системы у жителей, проживающих в районе с естественным радиационным излучением, является актуальным.

**Целью** исследования явилась оценка уровня тиреоидных гормонов и кортизола у жителей Алданского района.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 173 жителя из г. Алдан и г. Томмот Алданского района в возрасте от 22 до 75 лет, средний возраст составил 44,0 (35,0; 52,0) года, из них мужчин 65 (39,8%) и женщин – 108 (60,2 %), средний возраст 45,0 (35,0; 53,0) лет и 42,0 (36,0; 51,0) года соответственно. Исследование проведено с получением информированного согласия испытуемых и было одобрено решением локального этического комитета при ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (ЯНЦ КМП). Исследование выполнялось в рамках НИР ЯНЦ КМП «Региональные особенности биохимических, иммунологических и морфологических показателей у коренного и пришлого населения Республики Саха (Якутия) в норме и патологии» (FGWU-2022-0014) и НИР Академии наук РС(Я) «Оценка уровней облучения населения Алданского района за счет природных источников облучения и рекомендации по проведению защитных мероприятий по их снижению».

Забор крови у всех обследуемых проводился в утренние часы (8-11 ч) натощак из локтевой вены в вакуэтнер с активатором свертывания в состоянии относительного мышечного покоя. Анализ уровней тиреоидных гормонов (трийодтиронин – T3св, T3общ, тироксин T4общ, T4св), тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоглобулина (ТГ), антител к тиреоглобулину (антитТГ), антител к тиреопероксидазе (антитПО) и кортизола проводили в сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом (ТИФА) на фотометре «Униплан» с использованием стандартных наборов «Вектор-

Бест» (Россия) согласно инструкции фирмы-производителя.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) = масса тела (кг)/рост (м<sup>2</sup>) [11].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Применены стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних величин (M), ошибка среднего (m). Нормальность распределения проверена методом Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения количественных показателей использован критерий t-Стьюарта для оценки статистических гипотез, а в случае отклонения от нормального распределения – U-критерий Манна-Уитни. Оценка связей между переменными проведена с помощью парного корреляционного метода с использованием критерииев Пирсона (для метрических переменных) и Спирмена (для переменных, измеренных в ранговой шкале), где  $r$  – коэффициент корреляции,  $p$  – значимость результата.

**Результаты и обсуждение.** Анализ уровня гормонов у жителей г. Алдан и г. Томмот в системе гипофиз-щитовидная железа показал, что средний уровень гормонов у обследованных жителей Алданского района варьировал в пределах референсных значений и значимых различий по полу не имел (табл.1).

Однако уровни T3общ, T3св были смещены к нижней границе нормы, что, возможно, является критерием снижения резервов щитовидной железы. У жителей Севера напряжению функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы может способствовать природный недостаток йода характерный для населения Сибири [7]. Угнетение функциональной активности щитовидной железы (увеличении концентрации тиреотропного гормона, снижении уровня тироксина, трийодтиронина), по литературным данным, отмечено среди больных узловым зобом, подвергшихся воздействию техногенных радионуклеоидов в прошлом [6].

Количество T3общ часто является показательным при сомнительных исходах тестов на T3св, которые проводятся для определения нарушений работы щитовидной железы у человека. Уровень свободных гормонов составляет менее 0,1% от общего их количества, но именно свободная фракция гормонов является наиболее биологически активной и именно она обеспечивает все эффекты гормонов щитовидной

Таблица 1

## Показатели уровня гормонов у жителей Алданского района

Показатель (референсные значения)	Среднее значение (M±m)		
	всего n=173	мужчины n=65	женщины n=108
T3общ (1,3-3,0 н/моль/л)	1,6±0,45	1,55±0,05	1,64±0,07
T3св (4-8,6 пмоль/л)	4,82±0,104	5,04±0,16	4,54±0,14
T4общ (52-155 нмоль/л)	103,36±2,26	101,39±2,96	106,44±2,97
T4св (10,3-24,5 пмоль/л)	15,13±0,28	15,29±0,37	14,66±0,45
ТГ (<50 нг/мл)	7,16±1,11	5,81±1,85	9,13±1,69
ТТГ (0,4-5 мМЕ/л)	2,19±0,18	1,98±0,14	2,42±0,32
АнтиТГ (до 100МЕ/мл)	8,15±1,23	6,77±1,52	9,39±1,87
АнтиТПО (до 30 Ед/мл)	15,63±3,56	11,62±5,12	18,07±4,81
Кортизол (190-690 нмоль/л)	388,86±13,10	422,57±23,23	352,31±16,45 p=0,019

железы. Главная точка приложения для трийодтиронина – ДНК в комплексе со своими рецепторами ядра клеток. Здесь Т3 активирует транскрипцию, синтез РНК и белков-ферментов, участвующих в важнейших метаболических реакциях организма, в том числе и при стрессе; при его непосредственном и незаменимом участии происходят процессы пролиферации и дифференцировки клеток [9].

Тироксин – главный гормон щитовидной железы, продуцируется только клетками щитовидной железы. Т4общ является суммарным показателем связанных и свободных фракций тироксина. Большая часть Т4 находится в связанном с транспортными белками состоянии, он биологически неактивен. Все основные функции выполняет Т4, циркулирующий в плазме в свободной форме: увеличивает основной обмен, поддерживает энергетический обмен, стимулирует и нормализует процессы в центральной нервной системе, способствует обновлению костной ткани. Влияние тиреоидных гормонов на различные звенья эндокринной регуляции зависит от их концентрации: в физиологических дозах они оказывают анаболическое действие, в больших дозах – катаболическое [16].

Тиреотропный гормон синтезируется передней долей гипофиза и является основным регулятором деятельности щитовидной железы. ТТГ стимулирует синтез Т3 и Т4 клетками щитовидной железы и выделение их в кровь. Синтез и секреция ТТГ стимулируются тиролиберином, пептидом гипоталамуса, который вырабатывается при низком уровне гормонов щитовидной железы в кровотоке. Повышенные уровни Т3 и Т4 подавляют секрецию ТТГ по классическому механизму с

отрицательной обратной связью [10]. Этот механизм поддерживает постоянный уровень тиреоидных гормонов, а также стабильность обмена веществ. При нарушении связей между щитовидной железой, гипоталамусом и гипофизом нарушается работа эндокринных желез. Возникают ситуации, когда при высоком уровне Т3 и Т4 тиреотропный гормон продолжает увеличиваться.

Средняя концентрация ТТГ варьировала в пределах нормы, повышенный уровень ТТГ и ТГ отмечен у 2 (1,2%) и 5 (2,9%) чел. соответственно, при этом повышенного уровня антиТГ более 100МЕ/л выявлено не было, что является благоприятным признаком для диагностики и лечения злокаче-

ственных новообразований щитовидной железы.

Доказано, что повышенный уровень ТТГ ассоциирован с более высоким риском развития высокодифференцированного рака щитовидной железы и более агрессивным его клиническим течением, проявляющимся большей частотой распространенных стадий опухоли. Длительное повышение ТТГ стимулирует рост резидуальных остатков тиреоидной ткани и опухолевых очагов [3,18].

Тиреоглобулин – это белок, который производится фолликулами щитовидной железы. ТГ содержит йод, из которого в дальнейшем синтезируются два основных гормона – тироксин и трийодтиронин. В норме щитовидная железа вырабатывает небольшое количество ТГ. Значительное повышение уровня ТГ в крови наблюдается при опухолевых процессах в щитовидной железе, поэтому этот показатель в ряде случаев может служить онкомаркером. Определение сывороточных биомаркеров ТГ вместе с антиТГ является единственной клинически рекомендованной методикой для своевременной диагностики рецидива злокачественных новообразований щитовидной железы и контроля лечения [3]. При доброкачественных заболеваниях, характеризующихся дисфункцией щитовидной железы (воспаление ткани щитовидной железы – тиреоидит, болезнь Грейвса, или Базедова болезнь, тиреоидит Хашимото), уровень ТГ тоже может расти, а заболевание

Таблица 2

## Уровень гормонов в зависимости от возраста

Показатель	Возрастная группа		
	1 группа n=93	2 группа n=64	3 группа n=16
T3общ (1,3-3,0 н/моль/л)	1,56±0,47	1,67±0,10	1,44±0,05
T3св (4-8,6 пмоль/л)	4,51±0,13	5,03±0,19 p <sub>1-2</sub> =0,037	4,69±0,20
T4общ (52-155 нмоль/л)	99,26±2,44	108,52±3,76 p <sub>1-3</sub> =0,012 p <sub>2-3</sub> =0,075	121,86±7,38
T4св (10,3-24,5 пмоль/л)	14,50±0,34	15,25±0,60 p <sub>1-3</sub> =0,012	16,81±0,54
ТГ (<50 нг/мл)	7,06±1,49	8,63±2,35	6,49±1,33
ТТГ (0,4-5 мМЕ/л)	1,89±0,10	2,73±0,47 p <sub>1-2</sub> =0,022	2,03±0,30
АнтиТГ (до 100МЕ/мл)	6,79±1,24	8,74±2,33	14,83±6,76
АнтиТПО (до 30 Ед/мл)	12,73±4,60	20,84±6,52	12,49±10,12
Кортизол (190-690 нмоль/л)	360,69±19,1	386,79±21,58	448,00 ±44,24

Примечание. 1 – молодые (20-44 года); 2 – средний возраст (45-59 лет); 3 – пожилые (60-74 года).

может сопровождаться снижением (гипотиреозом) или повышением (гипертиреозом, тиреотоксикозом) функции щитовидной железы. Синтез ТГ находится под контролем ТТГ.

Антитела к тиреоглобулину (антиТГ) – специфические иммуноглобулины, направленные против предшественника гормонов щитовидной железы. Они являются специфичным маркером аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (болезни Грейвса, тиреоидита Хашимото). Клетки щитовидной железы собраны в фолликулы, в них накапливается специфический только для этого органа белок – тиреоглобулин, он является йод-содержащим. В дальнейшем клетки щитовидной железы продуцируют из него тироксин и трийодтиронин. Иногда тиреоглобулин становится мишенью для иммунной системы: против него начинают вырабатываться антитела (антиТГ) – причина этого процесса до сих пор точно неизвестна. В результате нормальный синтез гормонов щитовидной железы из этого белка значительно нарушается: в ряде случаев снижается, в других – увеличивается.

Корреляционный анализ показал прямую связь уровня Т3св, Т4св, Т4общ с возрастом ( $r=0,190$ ;  $p=0,012$ ), ( $r=0,227$ ;  $p=0,003$ ), ( $r=0,202$ ;  $p=0,007$ ) и Т3общ, Т4общ с индексом массы тела ( $r=0,168$ ;  $p=0,031$ ), ( $r=0,216$ ;  $p=0,005$ ).

В зависимости от возраста обследуемые были разделены на 3 группы: 1-я – молодые (20-44 года), 2-я – средний возраст (45-59 лет), 3-я – пожилые (60-74 года). Отмечено повышение уровня гормонов во 2-й возрастной группе: Т3св на 10,3% ( $p=0,037$ ) и ТТГ и 30,7% ( $p=0,022$ ) в сравнении с 1-й (табл.2), в 3-й возрастной группе Т4общ и Т4св на 18,54 и 10,9% в сравнении с 1-й и 2-й возрастными группами соответственно.

В зависимости от индекса массы тела обследуемые были разделены на 5 групп: 1-я – нормальный вес, ИМТ <25, 2-я – избыточный вес, ИМТ 25–29,9, 3-я – ожирение I степени, ИМТ 30–34,9, 4-я – ожирение II степени, ИМТ 35–39,9, 5-я – ожирение III степени, ИМТ >40. Среднее содержание гормонов в сыворотке крови во всех группах варьировало в пределах референсных значений. Однако у лиц 3-й группы отмечается незначительное повышение концентрации некоторых гормонов: Т3св – на 19,8%, Т4общ – на 13,7% в сравнении с 1-й группой и Т4общ – на 11,7% в сравнении со 2-й группой (табл.3). В 4-й группе отмечено повышение Т3общ на 22,9%, ТГ – на 62,8% в сравнении с 1-й группой и

Таблица 3

## Уровень гормонов в зависимости от индекса массы тела

Показатель	Индекс массы тела				
	1 группа n=48	2 группа n=62	3 группа n=36	4 группа n=14	5 группа n=6
Т3общ. (1,3-3,0 н/моль/л)	1,48±0,04	1,62±0,11	1,60±0,07	1,92±0,11 $p_{1,4}=0,026$	1,63±0,17
Т3св. (4,8-6 пмоль/л)	4,35±0,19	4,86±0,18	5,15±0,23 1-3=0,033	4,57±0,48	4,46±0,32
Т4общ. (52-155 нмоль/л)	98,40±3,40	100,93±3,56	114,37±4,22 $p_{1,3}=0,010$ $p_{2,3}=0,036$	113,27±9,85	108,94±11,89
Т4св. (10,3-24,5 пмоль/л)	14,19±0,47	15,48±0,61	15,78±0,52	12,39±0,97 $p_{2,4}=0,025$ $p_{3,4}=0,011$	15,36±1,55
ТГ(<50нг/мл)	6,23±2,59	7,82±1,96	5,01±1,47	16,75±6,95 $p_{1,4}=0,025$ $p_{3,4}=0,019$	15,18±6,18
ТТГ (0,4-5 мМЕ/л)	1,93±0,15	2,39±0,41	2,12±0,23	2,95±1,40	2,45±0,24
Кортизол (190-690 нмоль/л)	363,62±26,46	381,94±23,09	426,62±30,33	341,13±29,87	308,72±60,1

Примечание. 1 – нормальный вес, ИМТ < 25; 2 – избыточный вес, ИМТ 25-29,9; 3 – ожирение I степени, ИМТ 30-34,9; 4 – ожирение II степени, ИМТ 35-39,9; 5 – ожирение III степени, ИМТ >40.

Таблица 4

## Частота нарушений гормональных показателей мужчин и женщин Алданского района, п/ %

Показатель	Всего	Пол		Хи-квадрат Пирсона	df	p
		мужчины	женщины			
Т3общ (1,3-3,0 нмоль/л)						
1	47/27,2	20/30,8	27/25,0			
2	125/72,3	45/69,2	80/74,1	1,231	2	0,540
3	1/0,6	-	1/0,9			
Т3св (4-8,6 пмоль/л)						
1	33/19,1	8/12,3	25/23,1			
2	139/80,3	57/87,7	82/75,9	5,121	2	0,077
3	1/0,6	-	1/0,9			
Т4общ (52-155 нмоль/л)						
1	-	-	-			
2	164/94,8	63/96,9	101/93,5	0,929	1	0,335
3	9/5,2	2/3,1	7/6,5			
Т4св (10,3-24,5 пмоль/л)						
1	20/11,6	4/6,2	16/14,8			
2	152/87,9	61/93,8	91/84,4	3,584	2	0,167
3	1/0,6	-	1/0,6			
ТГ(<50 нг/мл)						
1	-	-	-			
2	169/97,1	64/98,5	104/96,3	0,663	1	0,416
3	5/2,9	1/1,5	4/3,7			
ТТГ(0,4-5 мМЕ/л)						
1	-	-	-	1,207	1	0,272
2	171/98,8	65/100	106/98,1			
3	2/1,2	-	2/1,9			
АнтиТПО (до 30 МЕ/мл)						
1	-	-	-	1,474	1	0,225
2	155/89,6	60/92,3	95/88,0			
3	18/10,4	5/7,7	13/12,0			
АнтиТГ (до100 МЕ/мл)						
2	173/100	64/100	109/100			

Примечание. 1 - уровень ниже нормы; 2 - уровень в норме; 3 - уровень выше нормы.

ТГ – на 70% в сравнении с 3-й группой. Уровень Т4св в этой группе со II степенью ожирения был наиболее низким в сравнении со 2-й, 3-й группами (на 20 и 21,5% соответственно) (табл.3).

Анализ частоты встречаемости гормональных нарушений показал, что наиболее выражены отклонения в содержании Т3общ (снижен у 47 чел. (27,2%)), Т3св (снижен у 33 чел. (19,1%)), Т4св (снижен у 20 (11,5%)), антиТПО (повышен у 18 (11,5%)) (табл.4).

Частота нарушений по гендерному распределению статистически значимых отличий не имела, однако увеличение частоты встречаемости гормональных изменений в большей степени проявлялось у женщин (табл.4). Показатель Т3общ ниже общепринятых норм отмечался у 20 (30,8%) мужчин и 27 (25,0%) женщин, Т3св – у 8 (12,3%) мужчин и 25 (23,1%) женщин, Т4св – у 4 (6,2%) мужчин и 16 (14,7%) женщин. Повышенный уровень определен Т4общ у 2 (3,1%) мужчин и 7 (6,4%) женщин, Т3св и Т4св – у 1 (0,9%) женщины, ТГ – у 1 (1,5%) мужчины и 4 (3,7%) женщин, ТТГ только у 2 (1,9%) женщин и антиТПО у 5 (7,7%) мужчин и 13 (12%) женщин (табл.4).

Антитела к тиреопероксидазе – это белковые соединения, чье действие направлено против ферментов, отвечающих за формирование активной формы йода, необходимой для синтеза тиреоидных гормонов. Повышение уровня антиТПО – это маркер наличия в организме аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. В результате иммунного сбоя может развиться недостаток гормонов щитовидной железы.

Уровень стрессового гормона кортизола соответствовал референсным значениям, но в группе мужчин был незначительно выше на 16,6% ( $p=0,019$ ) (табл.1), что, возможно, связано с повышением психоэмоционального напряжения. Концентрация кортизола также имела тенденцию к повышению с возрастом (табл. 2). У жителей северных широт отмечено увеличение уровня гормона стресса кортизола в 2 раза и психоэмоционального напряжения на 19,4% по сравнению со здоровыми жителями средних широт [15].

**Заключение.** Таким образом, в Алданском районе у жителей г. Алдан и г. Томмот отмечаются изменения в содержании тиреоидных гормонов, которые характеризуются большей частотой встречаемости низкого уровня Т3общ у 27,2%, Т3св у 19,3% и Т4св у 11,6%, более ярко проявляющиеся у женщин. Повышение концентра-

ции гормонов Т3св, Т4св и Т4общ наблюдается с возрастом. Рост уровня Т3общ и Т4общ отмечается у людей с повышенным индексом массы тела. Наличие у 18 (10,4%) чел. повышенного уровня антител к тиреопероксидазе свидетельствует о напряжении иммунной системы, поэтому рекомендуется в периодических медицинских осмотрах включение эндокринологических обследований.

## Литература

1. Анализ результатов новейших эпидемиологических исследований влияния радона на заболеваемость и смертность населения / А.Р. Туков [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. 2012. <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-rezul'tatov-noveyshih-epidemiologicheskikh-issledovaniy-vliyaniya-radona-na-zabol'vevayushchih-i-smertnost-naseleniya/viewer>
2. Бирюкова Е.В., Кильяников Д.В., Соловьева И.В. Гипотиреоз: современное состояние проблемы // Медицинский совет. 2020. №7. С. 96–107.
3. Бирюкова Е.В. Hypothyroidism: current state of the problem. Medical Council. 2020. No. 7. P. 96–107. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-96-107
4. Буйваленко У.В., Левшина А.Р., Сахнова Е.Е. Лабораторные биомаркеры дифференцированного рака щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2022. №18(1) С.21-28.
5. Буйваленко У.В., Levshina A.R., Sakhnova E.E. Laboratory biomarkers of differentiated thyroid cancer // Clinical and experimental thyroidology. 2022. No. 18(1) P.21-28. <https://doi.org/10.14341/ket12715>
6. Дёмин Д.Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор) // Журнал медико-биологических исследований. 2018. Т. 6, № 2. С. 115-127.
7. Demin D.B. Effects of thyroid hormones in the development of the nervous system (review) / D.B. Demin // Journal of medical and biological research. 2018. T. 6, no. 2. pp. 115-127. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115
8. Ефремова М.В. В Алданском районе имеются места с повышенной радиацией // Якутск вечерний. 2022. 5 декабря.
9. Efremova M. In the Aldan region there are places with increased radiation // Yakutsk evening. 2022. December 5. [https://vecherniy.com/news/v\\_aldanskom\\_rajone\\_imejutsja\\_mesta\\_s\\_povyshenoj\\_radiacijey/2022-12-05-983](https://vecherniy.com/news/v_aldanskom_rajone_imejutsja_mesta_s_povyshenoj_radiacijey/2022-12-05-983)
10. Изучение и оценка особенностей течения тиреоидной патологии среди населения южных районов восточно-казахстанской области, подвергавшегося облучению при испытаниях ядерного оружия / А.Е. Изатова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 2(2). С. 190-192.
11. Study and assessment of the characteristics of the course of thyroid pathology among the population of the southern regions of the East Kazakhstan region, exposed to irradiation during nuclear weapons testing / A.E. Izatova, E.M. [et. al.] // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2017. No. 2(2). P. 190-192 URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=11243> (дата обращения: 17.10.2023).
12. Йод и здоровье населения Сибири / М.Ф. Савченко [и др.]. Новосибирск, 2002. 287 с.
13. Iodine and the health of the population of Siberia / M.F. Savchenko [et al.] - Novosibirsk, 2002. 287p.
14. Казаченок Н.Н., Агеева Т.Н. Радиоэкологические проблемы в зоне радиоактивного загрязнения. Могилев: Белорус.-Рос. ун-т, 2020. 309 с.
15. Kazachenok N.N. Radioecological problems in the zone of radioactive contamination. Mogilev: Belarusian-Russian. univ., 2020. 309 p.
16. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы окружающей среды // Вестник РАМН. 2014. №9(10). С.102-109.
17. Kubasov R.V. Hormonal changes in response to extreme environmental factors / R.V. Kubasov // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014. No. 9(10). P.102-109.
18. Корягин А.С. Основы эндокринологии // Учебно-методическое пособие. Нижний Новгород, 2016. 109 с.
19. Koryagin A.S. Fundamentals of endocrinology // Educational manual. – Nizhny Novgorod, 2016. 109 p.
20. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр / И.И. Дедов [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2018. 15(1). С.53-70.
21. National clinical guidelines for the treatment of morbid obesity in adults. 3rd revision / I.I. Dedov [et al.] // Obesity and metabolism. 2018; 15(1): 53-70.
22. Основы экологической безопасности (радионуклиды и тяжелые металлы) Алданском районе республики саха (Якутия) / А.П. Чевычелов [и др.] // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 100-летию Якутской Автономной Советской Социалистической Республики (ЯАССР) «География и краеведение в Якутии и сопредельных территориях Сибири и Дальнего Востока». Якутск, 2022. С.114-119.
23. Fundamentals of environmental safety (radio-nuclides and heavy metals) in the Aldan region of the Sakha Republic (Yakutia) / A.P. Chevychelov [et al.] Materials of the II All-Russian scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the Yakut Autonomous Soviet Socialist Republic (YASSR) "Geography and local history in Yakutia and adjacent territories of Siberia and the Far East." Yakutsk, March 25–26, 2022, P. 114-119.
24. Программа социально-экономического развития Муниципального Образования «Алданский район» на годы. 2007. – 2007. <https://pandia.ru/text/78/198/47785-29.php>
25. Радиационная обстановка РГП территории Республики Саха (Якутия) за 2021г.
26. Radiation situation of the RSE territory of the Republic of Sakha (Yakutia) for 2021. [https://minpriroda.sakha.gov.ru/uploads/ckfinder/userfiles/2022/06/09/files/РГП%20территории%20РС\(Я\)%20за%202021%20г.pdf](https://minpriroda.sakha.gov.ru/uploads/ckfinder/userfiles/2022/06/09/files/РГП%20территории%20РС(Я)%20за%202021%20г.pdf)
27. Хаснуллин В.И., Хаснулина А.В. Психоэмоциональные проявления северного стресса и состояние иммунитета у пришлых жителей севера // Экология человека. 2011. №12. С.3-7.
28. Khasnulin V.I. Psycho-emotional manifestations of northern stress and the state of immunity among newcomers to the north // Human Ecology. 2011. No.12. P.3-7. <https://cyberleninka.ru/>

article/n/psihoemotionalnye-proyavleniya-severnogo-stressa-i-sostoyanie-immuniteta-u-prishlyh-zhitelye-severa/viewer

16. Масловская А.А. Биохимия гормонов: пособие для студентов педиатрического, медико-психологического, медико-диагностического факультетов и факультета иностранных учащихся. 6-е изд. Гродно: ГрГМУ, 2012. 44 с.

Maslovskaya, A.A. Biochemistry of hormones: a manual for students of pediatric, medical-psychological, medical-diagnostic faculties and the faculty of foreign students / A.A. Maslovskaya. – 6th ed. Grodno: Grodno State Medical University, 2012. 44 p.

chological, medical-diagnostic faculties and the faculty of foreign students / A.A. Maslovskaya. – 6th ed. Grodno: Grodno State Medical University, 2012. 44 p.

17. Эндокринные нарушения и изменения минеральной плотности костей у рабочих Северомурского тоннеля в условиях длительного воздействия радона / Е.В. Катаманова [и др.] // Экология человека. 2013. № 12. С.40-43.

Endocrine disorders and changes in bone

mineral density in workers of the Severomuysk tunnel under conditions of prolonged exposure to radon / E. V. Katamanova, [et al.] // Human Ecology. 2013. No. 12. P.40-43.

18. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage / M.R. Haymart [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(3):809-814. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2215>.

Л.Н. Афанасьева, Э.В. Филиппов, Г.В. Филиппова, П.В. Никифоров, Т.И. Николаева, Н.А. Ларионова, М.С. Стручкова

## ВЫЯВЛЕНИЕ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА У ЖЕНЩИН В РАМКАХ II ЭТАПА ПИЛОТНОГО ПРОЕКТА «ОНКОПОИСКСАХА.РФ» В ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.17

УДК 578.827.1:616.006.6:618.146

В результате проведенного скринингового исследования женского населения впервые были получены данные по распространению основных генотипов вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) в 10 районах Республики Саха (Якутия). Наибольшая инфицированность, в том числе интегрированными формами, выявлена в возрастных группах 20-30 и 31-40 лет. Показано, что инфицирование ВПЧ ВКР более чем в 4 раза увеличивает риск интраэпителиальных поражений плоского эпителия. Выявлена связь интеграции ВПЧ и высокой вирусной нагрузки с риском развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Основной вклад (50%) в CIN поражения вносит интегрированная форма ВПЧ-16.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, скрининг, возрастное распределение, интегрированные формы, рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

As a result of a screening study of the female population, data on the distribution of the main genotypes of the high carcinogenic risk human papillomavirus (HPV HCR) was obtained for the first time in 10 regions of the Republic of Sakha (Yakutia). The highest infection rate, including integrated forms, was detected in the age groups 20-30 and 31-40 years. It has been shown that HPV HCR infection increases the risk of intraepithelial lesions of squamous epithelium by more than 4 times. An association between HPV integration and high viral load with the risk of developing cervical intraepithelial neoplasia has been identified. The main contribution (50%) to CIN lesions is made by the integrated form of HPV-16.

**Keywords:** human papillomavirus, screening, age distribution, integrated forms, cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia.

**Введение.** Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одной из наиболее распространенных инфекций, пе-

редающихся половым путем, в России и многих других странах [4,6]. Вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) способен внедрять свой геном в ДНК человека и быстро распространяться, что приводит к перерождениям клеток и, как следствие, развитию злокачественной опухоли [9,13,14,17]. Исследования, проведенные в различных регионах мира, показывают, что ВПЧ является главным фактором риска для развития рака шейки матки (РШМ). Эпидемиологические наблюдения проведены в многочисленных областях и подтверждают данную связь [5,8]. Рак шейки матки является довольно распространенным заболеванием у женщин, занимая 4-е место в мире по частоте встречаемости онкологий. В России, по данным за 2021 г., РШМ составлял 4,9% среди всех онкологий у женщин [3].

К основным способам борьбы с РШМ относят проведение вакцинопрофилактики, скрининг, диагностику и, соответственно, проведение лечебных мероприятий, с диагностикой результативности. Наиболее оптимальными алгоритмами противостояния данному заболеванию признаны: массовая вакцинация девочек до достижения возраста 15 лет, периодический скрининг женщин старшего возраста, с последующим их лечением при выявлении признаков морфологических изменений в тканях [23].

Лечение более эффективно на ранних стадиях заболевания, выявление которых можно достичь только при периодическом скрининге, когда у женщин еще отсутствуют признаки болезненности и нет поводов для проведения обследования. Скрининг предполагает не только более эффективный ответ на лечение, это и экономически выгод-

**АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна** – к.м.н., доцент Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Амосова, министр здравоохранения РС(Я), ORCID: 0000-0003-2592-5125, lenanik2007@mail.ru; Якутский республиканский онкологический диспансер: **ФИЛИППОВ Эдуард Васильевич** – к.б.н., зав. молекулар.-биологич. лаб., ORCID: 0000-0003-0269-8943, **ФИЛИППОВА Галина Валерьевна** – к.б.н., биолог пат.-анатом. лаб.; с.н.с. Ин-та биологич. проблем криопитозоны ФИЦ ЯНЦ СО РАН, ORCID: 0000-0002-2024-6062, **НИКОЛАЕВА Татьяна Ивановна** – к.м.н., гл. врач ЯРОД; доцент СВФУ, **ЛАРИОНОВА Наталья Абдрамжан** – зав. цитологич. лаб., **СТРУЧКОВА Моника Сергеевна** – врач гинеколог-онколог; **НИКИФОРОВ Петр Владимирович** – директор ЯРМИАЦ; доцент СВФУ, ORCID: 0000-0002-2758-155X.

нее в целом, так как затраты на профилактический скрининг на порядок меньше дорогостоящего лечения в будущем. Цервикальный скрининг проводится с использованием диагностических исследований с применением цитологических и ПЦР-методов выявления морфологических изменений [12].

Для определения типоспецифического риска и прогнозирования заболеваемости необходимо изучить географические особенности распространённости и особенности видов ВПЧ, исследовать инфицированность ВПЧ в регионе, так как по регионам она может отличаться. Соответственно будут отличаться и медико-организационные алгоритмы профилактических и лечебных мероприятий [5,8].

В Якутском республиканском онкологическом диспансере запущен pilotный проект «ОНКОПОИСКСАХА.РФ» [1], входящий в Национальный проект «Здравоохранение», в рамках которого в 2021 г. был проведен 1-й этап массового скринингового ВПЧ-тестирования женщин в Якутии. Бригады медицинских работников выезжали для обследования населения и забора образцов для лабораторных исследований в разные населенные пункты и районы. Обследования на 1-м этапе прошли 724 женщины из 5 улусов (районов) (Жиганский, Верхоянский, Чурапчинский, Намский, Среднеколымский) Республики Саха (Якутия) и г. Якутска с пригородами. В результате проведенных исследований была определена общая инфицированность, выявлены различия в инфицированности среди женщин разных возрастных групп, показана территориальная специфика распространения различных генотипов ВПЧ ВКР [1]. Вместе с тем большая часть районов оставалась неохваченной, а по уже проведенным исследованиям в некоторой части показателей, как например, инфицированности в воз-

растных группах 20-30 и старше 70 лет, требовалось расширение объема выборки для статистической достоверности.

**Цель исследования** – продолжить массовое скрининговое тестирование, включающее цитологические исследования, анализ структуры носительства и особенностей вирусной нагрузки 14 онкогенных типов ВПЧ у женщин, проживающих в 10 улусах Республики Саха (Якутия), ранее не охваченных исследованием.

**Материал и методы исследования.** В скрининговом добровольном исследовании 2-го этапа пилотного проекта «ОНКОПОИСКСАХА.РФ» приняли участие 798 женщин в возрасте от 20 до 87 лет из 10 улусов Республики Саха (Якутия): Аллайховский, Анабарский, Верхнеколымский, Горный, Ленский, Нерюнгринский, Оймяконский, Томпонский, Усть-Майский, Хангаласский. Средний возраст женщин в итоговой общей выборке составил 48,0±9,6 года.

Материалом для исследования служили эпителиальные клетки со скобов с шейки матки и цервикального канала, помещенные в транспортную среду для жидкостной цитологии. Полученный материал исследовался методом жидкостной цитологии на автоматизированной системе CellPrepPlus (Корея). Применялось окрашивание стекол с биоматериалом по методу Папаниколау. Результаты жидкостной цитологии интерпретированы в соответствии с терминологической системой Bethesda System (2014).

Выделение ДНК проводилось на бором «АмплиСенс® ДНК-сорб-Д», предназначенным для выделения тотальной ДНК. Для одновременной амплификации с детекцией участков ДНК ВПЧ (мультитиплекс ПЦР) использовалась тест-система «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL», позволяющая выявлять 14 наиболее онкогенных ти-

пов вируса высокого канцерогенного риска: для генотипов 16, 31, 33, 35, 52, 58 – область E1 gene, для генотипов 18, 39, 45, 56, 59, 66, 68 – область E2 gene, для генотипа 51 – область E7 gene. По отдельным каналам детектировались 16-й, 18-й и 45-й генотипы – области E6 gene (табл.1). Выявление области E6 при отсутствии области E1/E2 позволяло судить об интеграции вируса в геном человека. Выявление области E6 при наличии области E1/E2 интерпретировали как смешанную форму, отсутствие области E6 при наличии области E1/E2 – оценивали как неинтегрированную, эпизомальную форму вируса.

Для выявления генотипа и концентрации вируса использовался набор реагентов «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-титр-FL». Амплификацию проводили на 6-канальном детектирующем амплификаторе с термоблоком 96 x 0,2 мл «Real-time CFX-96 Touch» фирмы «Bio-Rad» (США). Постановку амплификации и анализ полученных результатов проводили с использованием программы «FRT-Manager» (версия 3.7). Полученный результат с определенной концентрацией вирусной нагрузки интерпретировали в соответствии с инструкцией (табл. 2).

Статистическую обработку данных проводили с применением программы «Statistica» 6.0. Для определения статистической значимости различий в распределении частоты качественных признаков между группами использовали анализ четырехпольных таблиц сопряженности [24]. Уровень значимости определяли по критерию  $\chi^2$  (Хи квадрат). Оценку силы связи между фактором риска и исходом проводили по нормированному значению коэффициента Пирсона (С'). Определение риска исхода по бинарному признаку выполняли с использованием критерия (OR)-отношение шансов, при 95%-ном доверительном интервале.

Таблица 1

Распределение флуорофоров по каналам детекции

Канал для флуорофора	FAM	JOE	ROX	Cy5	Cy5.5
ДНК-мишень	ДНК ВПЧ ВКР генотип 16	ДНК ВПЧ ВКР генотип 18	генотипы 16,18,31,33,35, 39,45,51,52,56, 58,59,66,68	ДНК участка $\beta$ -глобинового гена (BKO Glob)	ДНК ВПЧ ВКР генотип 45
Область амплификации	E6 gene	E6 gene	E1 gene (для генотипов 16,31,33,35,52,58)/ E2 gene (для генотипов 18,39,45,56,59,66,68)/ E7 gene (для генотипа 51)	$\beta$ -глобиновый ген	E6 gene

Таблица 2

## Интерпретация полученных результатов Ig (ВПЧ на 100 тыс. клеток)

Вирусная нагрузка, геном- эквивалентов ВПЧ, n*lg/10 <sup>5</sup> кл	Трактовка
<3	Клинически малозначимая величина
3–5	Клинически значимая величина. Нельзя исключить дисплазию, существует риск развития дисплазии
>5	Клинически значимая, повышенная величина. Высокая вероятность наличия дисплазии

Таблица 3

## Структура инфицированности ВПЧ ВКР

Район	ВПЧ 16 <sup>1</sup>	ВПЧ 18 <sup>1</sup>	ВПЧ 45 <sup>1</sup>	ВКР <sup>2</sup>	Смешанный (генотипы <sup>1,2</sup> )	Отриц	Всего, чел.	Инфицировано, чел. (%)
Аллайховский	-	-	-	9	1 (18 <sup>1</sup> ,52 <sup>2</sup> )	78	88	10 (11,4)
Анабарский	1	-	-	7	1 (16 <sup>1</sup> ,51 <sup>2</sup> ) 1 (16 <sup>1</sup> ,39 <sup>2</sup> ,56 <sup>2</sup> , 31 <sup>2</sup> , 59 <sup>2</sup> )	52	62	10 (16,1)
Верхнеколымский	1	-	1	7	-	52	61	9 (14,8)
Горный	2	1	-	19	-	111	133	22 (16,5)
Ленский	9	3	1	13	1 (16 <sup>1</sup> ,18 <sup>1</sup> ,45 <sup>1</sup> )	125	152	27 (17,8)
Нерюнгринский	2	1	-	2	-	37	42	5 (11,9)
Оймяконский	1	1	-	3	-	15	20	5 (25,0)
Томпонский	-	-	-	2	-	27	29	2 (6,9)
Усть-Майский	4	-	-	17	1 (16 <sup>1</sup> ,51 <sup>2</sup> ,16 <sup>2</sup> )	135	157	22 (14,0)
Хангаласский	1	-	-	5	-	48	54	6 (11,1)
Всего:	21	6	2	84	5	680	798	118 (14,8)

Примечание. <sup>1</sup> - генотипы - область E6 gene (вероятно, интегрированные в геном человека);

<sup>2</sup> - генотипы 16, 31, 33, 35, 52, 58 - область E1 gene, генотипы 18, 39, 45, 56, 59, 66, 68 - область E2 gene, генотип 51 - область E7 gene.

## Результаты и обсуждение. Общая инфицированность.

Известно, что распространение ВПЧ в России составляет около 20-30%. Причем разные исследования показывают сильно варьирующиеся результаты между регионами и социальными группами, что может свидетельствовать об очаговом характере распространения ВПЧ [6]. Ранее нами на примере 5 улусов РС(Я) и г. Якутска было показано, что общая инфицированность женщин ВПЧ ВКР может варьировать по географическим районам в диапазоне от 4,7 до 11%, т.е. с разницей более чем в 2 раза [1].

В результате исследований, проведенных нами в рамках 2-го этапа пилотного проекта «ОНКОПОИСКСА-ХА.РФ» (2022 г.), инфицированность ВПЧ ВКР выявлена у 118 женщин - 14,8% (n=798) (табл.3). В структуре инфицированности 10 исследованных районов республики наибольшие показатели были отмечены в следующих улусах: Оймяконском 25,0%, Ленском 17,8, Горном 16,5, Анабарском 16,1%. Наименьшая инфицированность выявлена в Томпонском улусе - 6,9%. Между тем ввиду незначительной выборки

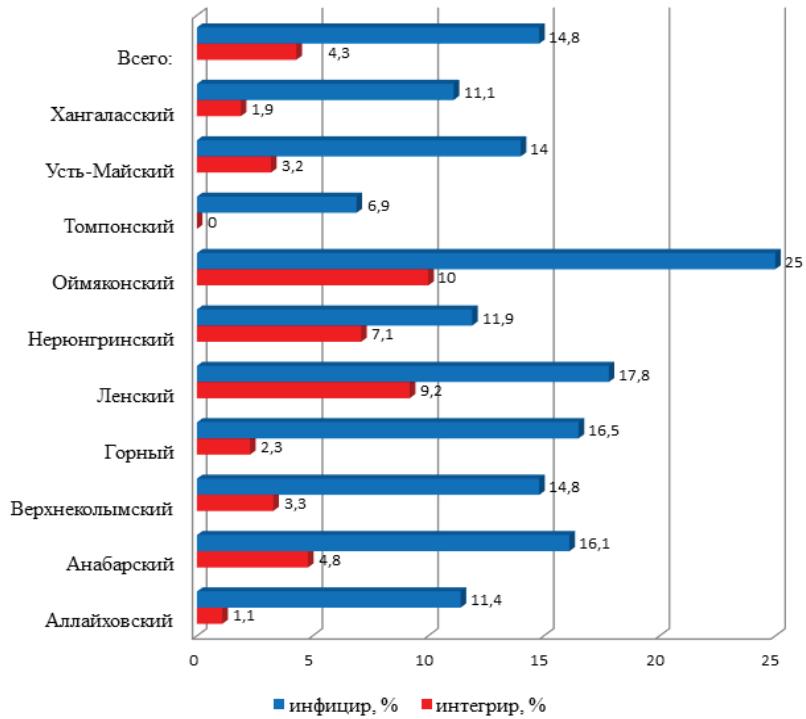


Рис. 1. Структура территориального распределения по улусам общей инфицированности и интегрированных в геном человека форм ВПЧ (%)

n=20 для Оймяконского и n=29 для Томпонского улусов при расширении количества участников в будущих исследованиях следует ожидать корректировки значений инфицированности.

**Интегрированные формы вируса.** Ключевым событием трансформации инфицированных клеток является интеграция ДНК вируса в структуру ДНК клеток человека [10]. Интегрированная форма вируса стимулирует пролиферацию клеток, вызывает геномную нестабильность и может приводить к возникновению мутаций [18,19,22]. Самыми часто интегрирующимися генотипами ВПЧ являются 16-й и 18-й, при этом происходит разрыв участка E1/E2, но сохраняются онкогены E6/E7 [15,21]. Таким образом, РШМ является особым примером вирусно-ассоциированного канцерогенеза, где постоянное присутствие экзогенной генетической информации ВПЧ в опухолевых клетках играет важную роль в их трансформации.

На рис.1 представлено распределение интегрированных в геном форм ВПЧ ВКР и общей инфицированности вирусом по улусам. Среднее значение инфицированности по 10 улусам составляло 14,8%, интегрированными формами вируса - 4,3%.

Наибольшая доля интегрированных форм вируса среди обследованных женщин отмечалась в Оймяконском (10%), Ленском (9,2) и Нерюнгринском (7,1%) улусах. Примечательно, что случаи одновременного носительства двух и более генотипов ВПЧ ВКР, сочетанных с интегрированными формами, были зафиксированы у женщин из 4 улусов (табл. 3). В Алтайховском улусе было обнаружено сочетание интегрированной формы ВПЧ-18 и неинтегрированной эпизомальной формы ВПЧ-52, в Анабарском и Усть-Майском выявлена сочетанная инфицированность интегрированной формы ВПЧ-16 с эпизомальными формами. В Ленском улусе был один случай инфицированности тремя интегрированными формами вируса - 16-го, 18-го и 45-го генотипов. Следует также отметить, что среди всех обследованных преобладает инфицированность вирусом эпизомальной - неинтегрированной формы (ВКР<sup>2</sup>, табл.3) с детектируемой областью E1/E2/E7 gene ВПЧ ВКР.

**Возрастная структура инфицированности.** Особое место в научных исследованиях по распространенности вируса занимает вопрос зависимости инфицированности и заболеваемости от возраста обследуемых. Считается, что распространенность вируса коррелирует с возрастным периодом

активной сексуальной жизни [11,20]. Отмечается наибольший всплеск по поражению вирусом в 15-20 лет. Пик предраковых состояний шейки матки регистрируется со сдвигом в 10 лет, а пик распространенности инвазивного рака приходится на возраст 40-50 лет [20]. В Якутии, согласно исследованиям, пик заболеваемости РШМ отмечается в возрастной группе от 40 до 54 лет [7], что в целом соответствует общемировым показателям.

Для выявления возрастных особенностей распределения ВПЧ в Республике Саха нами были объединены данные 2022 г. с результатами исследований за 2021 г. [1]. Для понимания структуры распределения всех обследованных по возрасту дальнейший анализ проводился на основе 6 возрастных групп (рис.2). Наибольшая часть обследуемых - женщины от 41 до 50 лет, доля которых 30 %. Наименьшие группы - женщины от 20 до 30 и старше 70 лет - 6,5 и 4,1% соответственно. Учитывая, что скрининговые обследования проводились после широкого информирования населения через СМИ и имели добровольный характер, наибольшая медицинская активность участия в программе «ОНКО-ПОИСКСАХА.РФ» наблюдалась у жен-

щин от 41 до 50 лет и, соответственно, медицинская пассивность - у женщин от 20 до 30 и старше 70 лет.

Анализ распределения ВПЧ ВКР показал, что наибольшая доля носителей приходилась на группы женщин в возрасте 20-30 (16,7 %) и 31-40 (10,7%) лет (рис.3). Наименьшая инфицированность наблюдалась в группе старше 70 лет - 6,8 %. Как отмечено выше, минимальные выборки в исследовании были в группах более молодых (20-30 лет) и пожилых (старше 70 лет) женщин и составляли 162 и 103 чел. соответственно.

Максимальная доля интегрированных форм ВПЧ ВКР также была выявлена в группах женщин 20-30 (6,2%) и 31-40 (3,6%) лет. Далее в порядке уменьшения были группы старше 70 (2,9%), 41-50 (2,7), 51-60 (2,2%) лет и наименьшее число случаев (0,5%) интегрированных форм вируса выявлено у женщин от 61 до 70 лет, что в целом также соответствует общемировым показателям.

**Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN).** Исследования, выполненные методом жидкостной цитологии (n=798), выявили у 35 женщин (4,3%) интраэпителиальные поражения различной степени (CIN). У 14

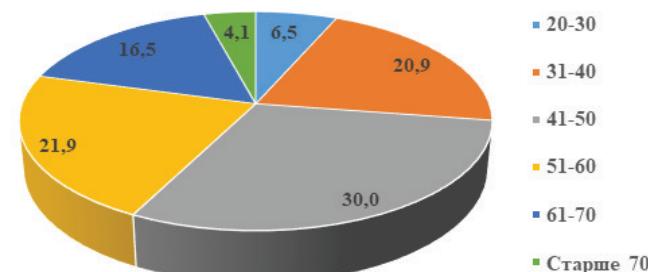


Рис. 2. Структура распределения исследуемых по возрастным группам (%), n=1522

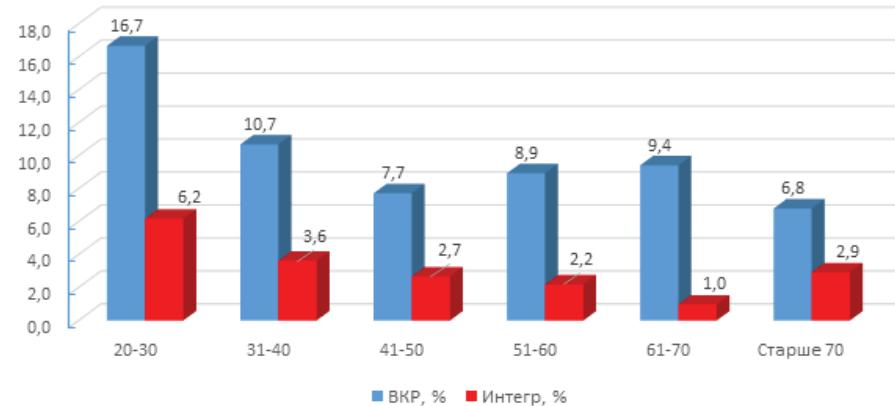


Рис. 3. Распределение ВПЧ ВКР и интегрированных форм вируса по возрастным группам, по оси абсцисс - возраст (лет), по оси ординат - инфицированность (%)

Таблица 4

**Структура инфицированности у женщин с выявленными интраэпителиальными поражениями**

ВПЧ ВКР	(n)/генотипы	Область детекции	Количество геном-эквивалентов ВПЧ, n*lg/10 <sup>5</sup> клеток
<b>Низкая степень интраэпителиального поражения плоского эпителия (LSIL)</b>			
ВПЧ-18	1	E2	5,2
ВПЧ-31	2	E1	5,0/5,7
ВПЧ-39	1	E2	5,6
Отриц	10	-	-
<b>Высокая степень интраэпителиального поражения плоского эпителия (HSIL)</b>			
ВПЧ-16	4	E6	4,7-6,3
ВПЧ-31	1	E1	6,2
ВПЧ-51	1	E7	4,7
ВПЧ-16/ВКР	(1) / ВПЧ 16/39/56/31/59; (1) / ВПЧ-16/51/16; (1) / ВПЧ-16/51	E6/ E2/ E1/; E6/ E7/ E1; E6/ E7	4,8/3,8/5,2/6,0/3,3; 6,1/4,2/5,3; 6,1/5,8
Отриц	11	-	-
<b>Плоскоклеточный рак</b>			
ВПЧ-51	1	1 (E7)	4,7

из них (1,8%) диагностирована низкая степень (LSIL), у 20 (2,5%) высокая степень (HSIL) поражения плоского эпителия (табл.4). У 1 женщины (0,13%) были диагностированы морфологические изменения, характерные для плоскоклеточного рака. Возраст женщин с выявленными интраэпителиальными поражениями различной степени составлял от 20 до 63 лет. В возрастном распределении максимальная доля CIN была выявлена в группе 20-30 лет (9,1%), минимальная - у женщин старше 60 лет (1,1%). В остальных возрастных группах доля CIN статистически не отличалась: 31-40 лет (5,0%), 41-50 (4,8), 51-60 (5,1%).

Для определения связи инфицированности ВПЧ ВКР с интраэпителиальными поражениями был проведен сравнительный анализ полученных результатов. У вируспозитивных (n=118) количество женщин с морфологическими изменениями в шейке матки составило 14 (11,9 %), у вируснегативных (n=680) – 21 (3,1 %). Различия в группах статистически значимые  $p<0,001$ ; OR (отношение шансов) при 95% доверительном интервале (95% CI) = 4,22 (0,158-0,667). Таким образом, у ВПЧ ВКР-инфицированных более чем в 4 раза выше риск развития интраэпителиальных поражений плоского эпителия.

В работе [16] показано, что если смертность от рака шейки матки без проведения скрининга составляет в среднем 8,3 случая на 1000 женщин,

то систематический цервикальный скрининг позволяет снизить этот показатель до 0,76 при проведении его методом цитологического исследования и до 0,29 при использовании ВПЧ-тестирования в качестве первичного анализа. Тем не менее, несмотря на высокую чувствительность ПЦР-теста, наши данные подтверждают необходимость комплексного скрининга, включающего как ПЦР-тестирование, так и цитологический скрининг.

Высокая вирусная нагрузка может быть использована в качестве прогностического фактора риска развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий и РШМ. В двух выявленных случаях CIN изменений и в случае выявленного плоскоклеточного рака у вируспозитивных женщин отмечаются высокие вирусные нагрузки (>3 геном-эквивалентов), интерпретируемые как клинически значимые (табл.2) с риском развития дисплазии. В 10 случаях вирусная нагрузка составила >5 геном-эквивалентов, высокая вероятность развития дисплазии. Во всей выборке вируспозитивных женщин концентрация вируса >3 геном-эквивалентов была выявлена у 36 обследованных. Статистический анализ четырехпольной таблицы сопряженности показал уровень значимости по критерию  $\chi^2$   $p <0,001$ . Критерий оценки силы связи между фактором риска (концентрация >3 геном-эквивалентов) и исходом (интраэпителиальные поражения) имел сильную силу связи  $C'=0,685$ . Получен-

ченные нами данные подтверждают прямую зависимость между высокими концентрациями вируса и риском развития интраэпителиальных поражений шейки матки различной степени.

В работе [2] авторами приводятся данные, свидетельствующие, что высокая вирусная нагрузка ВПЧ-16 увеличивает вероятность его интеграции в клеточный геном. Из полученных нами данных (табл.4) видно, что в 7 из 14 выявленных случаев CIN у вируспозитивных женщин диагностируется ВПЧ-16 в интегрированной форме (область детекции-E6 gene), как в варианте моноинфекции (4 женщины), так и в смешанных с эпизомальными формами вариантах (3 женщины). Другие генотипы вируса, встречающиеся у женщин с CIN, были представлены достаточно редко. Так, ВПЧ-51 выявлен в двух случаях, включая плоскоклеточный рак, ВПЧ-31 и ВПЧ-39 в 3 и 1 случае соответственно. При статистической оценке три случая смешанных генотипов, включающие интегрированные (ВПЧ-16) и эпизомальные формы вируса, оценивались как интегрированные формы, ввиду превалирования данного фактора риска. При этом в общей выборке вируспозитивных женщин генотип 16 был выявлен у 40, из них у 25 в интегрированной форме (табл.3). Анализ полученных данных показал уровень статистической значимости ( $p<0,05$ ). Оценка силы связи между фактором риска (интегрированная форма вируса ВПЧ-16) и исходом

(интраэпителиальные поражения) - относительно сильная,  $C=0,475$ . Таким образом, по результатам наших исследований, максимальный вклад в структуре выявленных генотипов ВПЧ ВКР, приводящих к поражениям шейки матки, вносил генотип 16 в интегрированной форме.

В результате реализации 1-го и 2-го этапов пилотного проекта «ОНКОПОИСКСАХА.РФ» нами впервые были получены данные по распространению ВПЧ ВКР, включая интегрированные формы, по 15 районам Республики Саха (Якутия). Исследована связь ВПЧ ВКР инфицированности с риском развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий и РШМ. Для получения более точных статистических данных в районах с недостаточным охватом населения, а также для изучения распространенности вируса по всей территории Республики Саха (Якутия) требуется дальнейшее продолжение массового скринингового ВПЧ-тестирования с расширением географии исследований.

**Заключение.** Установлено, что общая инфицированность в 10 исследованных улусах варьирует от 6,9 до 25%, в среднем составляет 14,8%. Наибольшая инфицированность выявлена в Анабарском - 16,1%, Горном - 16,5, Ленском - 17,8 и Оймяконском - 25,0% улусах. Максимальная доля интегрированных форм вируса отмечалась среди обследованных женщин в Оймяконском (10%), Ленском (9,2) и Нерюнгринском (7,1%) улусах. В структуре интегрированных в геном форм по распространенности преобладает генотип ВПЧ-16 (2,6%), затем ВПЧ-18 (0,8) и ВПЧ-45 (0,25%).

По обобщенным результатам за 2021-2022 гг. показано, что наибольшая доля носителей ВПЧ ВКР приходится на возрастные группы 20-30 (16,7%) и 31-40 (10,7%) лет. В этих же возрастных группах была отмечена максимальная доля интегрированных форм вируса, 6,2 и 3,6 % соответственно. Наименьшее число случаев (1,0 %) интегрированных форм вируса наблюдалось в возрастной группе 61-70 лет, наименьшая инфицированность в группе женщин старше 70 лет. Больше всего приняли участие в обследовании женщины в возрасте 41-50 лет (30%), меньше всего в возрасте 20-30 (6,5%) и старше 70 лет (4,1%).

У 2,5% обследованных женщин диагностирована высокая степень (HSIL), у 1,8% низкая степень (LSIL) поражения плоского эпителия, у одной женщины (0,13%) был диагностирован

плоскоклеточный рак. Максимальная доля с CIN была выявлена в возрастной группе 20-30 лет и составила 9,1%, минимальная доля CIN изменений выявлена у женщин старше 60 лет (1,1%). Показано, что инфицирование ВПЧ ВКР более чем в 4 раза увеличивает риск интраэпителиальных поражений плоского эпителия. Выявлена прямая зависимость вирусной нагрузки и интегрированных форм ВПЧ с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Основной вклад (50%) в CIN поражения среди ВПЧ ВКР инфицированных женщин вносит интегрированная форма 16-го генотипа.

Все выявленные случаи инфицирования с большой вероятностью могут вызывать рак шейки матки. Все инфицированные поставлены на учет и направлены на дальнейшее исследование и лечение в условиях Якутского республиканского онкологического диспансера по пилотному проекту «ОНКОПОИСКСАХА.РФ».

## Литература

1. Выявление вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска у женщин в рамках I этапа программы «Онкопоиск» в Якутии/ Афанасьева Л.Н., Филиппов Э.В., Филиппова Г.В., Никифоров П.В., Николаева Т.И. // Якутский медицинский журнал. 2022. №3 (79). С.53-56. doi: 10.25789/ YMJ.2022.79.14.
2. Detecting the human papilloma virus of high carcinogenic risk in women within the framework of the I stage of the Oncopoisk program in Yakutia/ Afanasieva L.N., Filippov E.V., Filippova G.V., Nikiforov P.V., Nikolaeva T.I. // Yakut medical journal. 2022. No. 3 (79). P.53-56. doi:10.25789/ YMJ.2022.79.14.
3. Интегративная и эпизомальная формы генотипа 16 вируса папилломы человека при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки / Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Карабут И.В. [и др.] // Вопросы вирусологии. 2016; 61(6): 270-274. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274>.
4. Integrative and episomal forms of genotype 16 of the human papillomavirus in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer/ Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Karabut I.V.[et al.] //Problems of Virology. 2016; 61(6): 270-274. DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-6-270-274.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.М. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 236 с.
6. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. M. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (incidence and mortality). Herzen MNIIOI, 2019. P. 236.
7. Комплексная профилактика рака шейки матки и борьба с ним – здоровое будущее для девочек и женщин/ Всемирная организация здравоохранения, 2013г.
8. Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women / WHO guidance note. 2013
9. Мазуренко Н.Н. Роль вирусов папиллом в канцерогенезе шейки матки//Современная онкология. 2003. Т.5№1. С.37-44.
10. Mazurenko N.N. The role of papillomaviruses in carcinogenesis of the cervix // Modern Oncology. 2003. V.5 No.1.P.37-44.
11. Распространенность папилломавирусной инфекции в России / Роговская С.И., Михеева И.В., Шипулина О.Ю. [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 1 (62). С. 25-33.4.
12. The Prevalence of Papillomavirus Infection in Russia / Rogovskaya S.I., Mikheeva I.V., Shipulina O.Yu. [et al]. // Epidemiology and vaccine prevention. 2012. No. 1 (62). P. 25-33.
13. Афанасьева Л.Н., Игнатьева М.Е., Лялина Л.В., Саввина Н.В., Сметанина В.Д. Региональный опыт профилактики рака шейки матки в республике Саха (Якутия) // Инфекция и иммунитет. 2014, Т. 4, № 2, с. 137-142.
14. Afanasieva L.N., Ignatieve M.E., Lialina L.V., Savvina N.V., Smetanina V.D. Regional experience in the prevention of cervical cancer in the Republic of Sakha (Yakutia). Infection and Immunity 2014, Vol. 4, No. 2. P. 137-142.
15. Bosch F.X. Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer// Expert Opin Pharmacother.2011. V.12 (14). P.2189-2204.
16. Buchanan TR, Graybill WS, Pierce JY. Morbidity and mortality of vulvar and vaginal cancers: Impact of 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines. Hum Vaccines Immunother. (2016) 12:1352-6. doi: 10.1080/21645515.2016.1147634.
17. Castle PE et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. Lancet Oncol. 2011 Sep;12(9): 880-90.
18. Chan C.K., Aimagambetova G., Ukbassova T., Kongrty K., Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives (англ.) // Journal of Oncology: journal. – 2019. – 10 October (vol. 2019). – P. 3257939. – doi:10.1153/2019/3257939.
19. Debbie Saslow et.al. American Society for colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. CA CANCER J CLIN 2012; 62:147-172.
20. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. (2012) 13:607-15. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
21. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer. (2017) 141:664-70. doi: 10.1002/ijc.30716.
22. De Villiers, E.M., L. Gissmann, and H. zur Hausen.1981. Molecular cloning of viral DNA from human genital warts. J. Virol.40:932-935.
23. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin. 2020 Sep;70(5):321-346.)
24. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. (2012) 30: F12–23. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055.
25. Hu Z., Zhu D., Wang W., Li W., Jia W., Zeng X. Genome-wide profiling of HPV inte-

gration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism. *Nat. Genet.* 2015; 47(2): 158-63.

19. Kachalina O.V., Kontorshchikova K.N., Andosova L.D. Modern ideas about the role of human papillomavirus in the genesis of cervical cancer (Review). *Meditinskij al'manakh*. 2011; (5): 116-20. (in Russian).

20. Mark Schiffman, Philip E. Castle. The

Promise of Global Cervical-Cancer Prevention List of authors. *The New England Journal of Medicine* 2005 17 ноября; 353 (20): 2101-4. doi: 10.1056/NEJMmp058171.

21. Matlashewski G. /Anticancer Res. 1989. No.9. P.1447-1456.

22. Vink M.A., Bogaards J.A., Meijer C.J. Clinical progression of highgrade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored

national registry data. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 178(7): 1161-9.

23. World Health Organization. Global Strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem <https://www.who.int/publications/item/9789240014107> Accessed August 22, 2021.

24. <https://medstatistic.ru/calculators.html> (онлайн-сервис для статистической обработки данных медицинских исследований).

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

DOI 10.25789/ymj.2023.84.18

УДК [616.98:578.834.1]-085.371(571.5)

Л.К. Данилова, А.А. Евсюков, С.Ю. Штариk, Е.В. Зорина, Д.С. Каскаева, О.В. Тутынина, И.И. Барон, Н.Ю. Шимохина, М.М. Петрова

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ COVID-19 НА ПРИМЕРЕ ЖИТЕЛЕЙ ДВУХ ГОРОДОВ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

Проведен анализ вакцинированных против коронавирусной инфекции пациентов городов Красноярск и Зеленогорск. В результате проведенного исследования доказали эффективность вакцинации против коронавируса SARS-CoV-2. Выявили, что половина привитых не заболели COVID, а у основной доли заболевших привитых пациентов течение болезни протекало в легкой степени. У привитых пациентов тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания, приведшее к смерти, обусловлено декомпенсацией тяжелой коморбидной патологии. У небольшого процента умерших пациентов заражение новой коронавирусной инфекцией наступило до 10 дней с момента вакцинации.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, вакцинация от COVID-19, эффективность вакцинации, смертность от коронавирусной инфекции.

The analysis of patients vaccinated against coronavirus infection in the cities of Krasnoyarsk and Zelenogorsk was carried out. As a result of the study, the effectiveness of vaccination against the SARS-CoV-2 coronavirus was proved. It was revealed that half of the vaccinated did not get sick with COVID, and the main proportion of the infected vaccinated patients had a mild course of the disease. In vaccinated patients, the severe and extremely severe course of the disease, which led to death, is due to decompensation of severe comorbid pathology. In a small percentage of deceased patients, infection with a new coronavirus infection occurred up to 10 days after vaccination.

**Keywords:** coronavirus infection, SARS-CoV-2, vaccination against COVID-19, effectiveness of vaccination, mortality from coronavirus infection.

**Введение.** Коронавирус SARS-CoV-2 стал чрезвычайным потря-

сением во всём мире [1]. Пандемия нарушила привычный образ жизни общества и вызвала рост не только заболеваемости и смертности населения, но и дестабилизации международных политических и экономических отношений, безработицы, социальных потрясений.

Официальная информация о вспышке пневмонии неизвестной этиологии в г. Ухань (Wuhan City), столице провинции Хубэй (Hubei Province of China), появилась впервые 31 декабря 2019 г. По данным Центра Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Китае (WHO China Country Office) от 3 января 2020 г., это новое заболевание было подтверждено у 44 пациентов [13]. А 11 марта 2020 г. ВОЗ признала COVID-19 пандемией [11].

Среди наиболее частых симптомов, с которыми были госпитализированы пациенты с подозрением на COVID-19, отмечались следующие: повышение

температуры тела (98–98,6%), непродуктивный кашель (76–82), одышка (43), миалгии и утомляемость (44%). Намного реже пациенты предъявляли жалобы на головную боль (до 9%), крохотарканье (5), продуктивный кашель (28–37), диарею (до 14), тошноту (до 14) и рвоту (5%). Данные симптомы в дебюте инфекции наблюдались и в отсутствие повышения температуры тела [1].

Анализ базы данных 5700 больных COVID-19 (средний возраст 63 [52; 75] года, 39,7% женщин), госпитализированных в 12 госпиталей Нью-Йорка в период с 1 марта по 4 апреля 2020 г., показал, что наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (3026; 56,6%), ожирение (1737; 41,7%) и сахарный диабет (1808; 33,8%). Также S.Tai с соавт. в своем исследовании определили взаимосвязь между тяжелым течением коронавирусной инфекции и наличием

Красноярский гос. медицин. ун-т им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ: **ДАНИЛОВА Людмила Кальевна** – к.м.н., доцент; Федеральный сибирский науч.-клинич. центр ФМБА России, ORCID: 0000-0002-9854-2312, [ludmila-danilova@mail.ru](mailto:ludmila-danilova@mail.ru), **ЕВСЮКОВ Александр Александрович** – к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-1575-633X, **ШТАРИК Светлана Юрьевна** – д.м.н., доцент, проф., ORCID: 0000-0003-3245-1132, **ЗОРИНА Екатерина Вячеславовна** – к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-1308-9115, **КАСКАЕВА Дарья Сергеевна** – к.м.н., доцент, ORCID – 0000-0002-0794-2530, **ТУТЫНИНА Ольга Васильевна** – к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-4129-479X, **БАРОН Ирина Иосифовна** – к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-1185-4426, **ШИМОХИНА Наталья Юрьевна** – д.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-0091-5265, **ПЕТРОВА Марина Михайловна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID - 0000-0002-8493-0058.

у пациента в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в структуре которых лидирующую позицию занимала артериальная гипертензия. Из 332 пациентов с легкой формой COVID-19 (средний возраст 51 [40; 59] год, 61,2% женщин) 48 (14,5%) больных имели ССЗ. Из них у 23 (47,9%) заболевание имело тяжелый характер течения и требовало госпитализации. Возрастал и уровень потребности в интенсивной терапии среди этих пациентов, по сравнению с группой без сопутствующей кардиологической патологии (47,92 и 12,4% соответственно,  $p<0,001$ ) [2, 4, 6].

Летальность при COVID-2019 пропорциональна возрасту пациентов: от 0% у детей до 9 лет до 14,8% у людей старше 80 лет. Приблизительно 10–15% легких и 81-82% среднетяжелых случаев от всех инфицированных переходят в тяжелые. Около 15–20% тяжелых случаев становятся очень тяжелыми. К категории высокого риска летальности от COVID-2019 следует отнести пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, особенно с поражением сердечно-сосудистой системы [1].

В связи с этим появилась необходимость принимать максимально эффективные меры, которые помогут остановить эпидемию коронавируса.

Несмотря на определенный спад инфицирования коронавирусной инфекцией, необходимы мероприятия для управления эпидемией, включающие в обязательном порядке специфическую иммунопрофилактику. В январе 2020 г. несколько организаций и учреждений начали работу по созданию вакцины против SARS-CoV-2 на основе опубликованного генома [7]. Вакцинация является самой эффективной мерой, которая сокращает заболеваемость и летальные исходы. Еще в XVIII в. внедрение вакцинации против натуральной оспы показало ее исключительную эффективность. Следствием успеха стало исчезновение натуральной оспы как актуальной вирусной инфекции [13].

На сегодняшний день в Российской Федерации для вакцинации против COVID-19 зарегистрированы следующие вакцины: комбинированные векторные вакцины «Гам-КОВИД-Вак», «Гам-КОВИД-Вак-Лио», «Гам-КОВИД-Вак-М» и «Гам-КОВИД-Вак» (капли назальные), вакцины на основе пептидных антигенов «ЭпивакКорона» и «АВРОРА-КоВ», вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная

«КовиВак», вакцина для профилактики COVID-19 «Спутник Лайт», вакцина субъединичная рекомбинантная «Конвасэл». Из иностранных вакцин самые популярные: AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) или Covishield – вакцина, разработанная Оксфордским университетом и компанией AstraZeneca, Pfizer/BioNTech – вакцина производства немецкой биотехнологической компании BioNTech при сотрудничестве с американской Pfizer и китайской Fosun Pharma, mRNA-1273 – вакцина, разрабатываемая компанией Moderna [9, 12].

Имеются убедительные доказательства того, что вакцины против инфекции SARS-CoV-2 обладают клинической эффективностью для предотвращения случаев инфицирования, а также эффективны в снижении вероятности госпитализации и смерти [14].

Гам-КОВИД-Вак доказала свою эффективность не только на территории РФ, но и в странах, которые использовали эту вакцину. По некоторым данным, эффективность превышает 95%. Эффективность вакцин разработки BioNTech от Pfizer, Covishield от Оксфордского университета и mRNA-1273 от компании Moderna составила от 91% до 94%. По данным исследования, проведенного в Красноярском крае, среди вакцинированных лиц в 8 раз меньше частота заболеванием COVID-19 по сравнению с невакцинированными. Убедительно доказано, что больным COVID-19, заболевшим после вакцинации, в 1,3 раза реже требуется стационарное лечение по сравнению с невакцинированными больными, в 2,2 и 2,0 раза реже необходимость, соответственно, в искусственной вентиляции легких и госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии, в 1,5 раза реже пациенты находятся в тяжелом и крайне тяжелом состоянии. Важным аспектом также является то, что среди вакцинированных больных COVID-19 в 1,6 раза реже отмечаются летальные исходы по сравнению с больными COVID-19, которые на момент заболевания вакцинацию не прошли [10].

К настоящему моменту 64,4% населения земного шара получили, по крайней мере, одну дозу вакцины против COVID-19. В некоторых странах доля вакцинированных достигает высоких значений, так, например, в ОАЭ – 99%, Португалии – 95, Китае – 88, Канаде – 86, Бразилии – 85, Италии – 84, Вьетнаме – 81, Японии – 81, Франции – 80, Великобритании – 77, США – 55, Германии – 76, Индии – 71, в то время

как в России этот показатель не превышает 55% [5]. Особого внимания заслуживает популяция беременных, перенесшая инфекцию и/или подвергшаяся вакцинации против COVID-19 [3]. По опубликованным данным Департамента США по делам ветеранов (34 тыс. полностью вакцинированных пациентов и 113 тыс. невакцинированных участников, которые перенесли COVID-19), среди полностью привитых пациентов, перенесших COVID-19, риск смерти в течение следующих 6 мес. заметно ниже, чем у невакцинированных (отношение риска (ОР) составило 0,66). По данным исследования в г. Хабаровске, в когорте эффективно иммунизированных по отношению к невакцинированным отмечалось: снижение заболеваемости коронавирусной инфекции в 4,3 раза; снижение частоты госпитализации пациентов в 57,7 раза; снижение удельного веса тяжелых и критических форм в 84 раза [8].

**Целью нашего исследования** было проанализировать эффективность вакцинации пациентов против COVID - 19, которые обращались в лечебные учреждения ФСНКЦ ФМБА России в городах Красноярск и Зеленогорск, а также структуру заболеваемости коронавирусной инфекции в исследуемой группе.

**Материалы и методы исследования.** Проведен анализ базы пациентов в городах Красноярск и Зеленогорск, которые обслуживаются в Федеральном Сибирском научно-клиническом центре ФМБА России. Указанные города располагаются на расстоянии 155 км друг от друга. Оба города имеют схожую природно-климатическую зону: Красноярск является крупным промышленным центром Восточной Сибири, Зеленогорск имеет статус закрытого административно-территориального образования. В ходе вакцинации составлялся регистр, в который вошли 28762 пациента, прошедшие вакцинацию в лечебных учреждениях ФСНКЦ ФМБА России в этих городах в период с 2020 по 2022 г. Учитывались пол, возраст, препарат, используемый для вакцинации, заболевания, с которыми пациенты обращались за медицинской помощью, степень тяжести этих заболеваний и место лечения данных больных.

Статистический анализ материала осуществлялся на персональном компьютере с использованием непараметрических методов статистического анализа. Включенные в исследование количественные и качественные при-

знаки составили компьютерную базу данных. Для описания количественных признаков рассчитывали медианы и интерквартильный размах (Ме, 25-й и 75-й процентили). Количественные переменные представлены абсолютными значениями и в виде процентных долей. Для сравнения независимых рядов данных по количественному признаку использовали критерии Манна-Уитни.

Анализ статистической значимости различий качественных признаков проводили с помощью критерия  $\chi^2$ . Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости ( $p$ ) принимался равным 0,05 и менее.

**Результаты и обсуждение.** Для иммунизации против новой коронавирусной инфекции использовались вакцины российского производства Гам-КОВИД-Вак 26 638 чел. (92,7%), КовиВак 322 (1,1), ЭпиВакКорона 638 (2,2), Спутник Лайт 1 164 (4,0%). Большинство пациентов полностью завершили курс вакцинопрофилактики, что составило 92,8% (26 699). Из 26638 пациентов только 2063 (7,2%) чел. по какой-либо причине получили лишь один компонент вакцины Гам-КОВИД-Вак.

Мы проанализировали данные 14 578 пациентов (50,6%) из регистра, которые обращались за медицинской помощью по поводу респираторных симптомов и в дальнейшем получали амбулаторное или стационарное лечение в лечебных учреждениях в зависимости от степени тяжести заболевания. В регистр включены жители г. Красноярска 8 263 чел. и г. Зеленогорска 6 315 чел. Из них в Красноярске 4 159 (50,3%) мужчин и 4 104 (49,7%) женщины, в Зеленогорске 2 654 (42,0%) мужчины и 3 661 (58,0%) женщины. Медиана возраста данных пациентов составила 53,0 [40,0; 65,0] лет по г. Красноярску и 56,0 [41,0; 67,0] лет по г. Зеленогорску. В табл. 1 представлены заболевания, с которыми наблюдались пациенты в ЛПУ.

При обращении с респираторными симптомами производился забор мазков из зева на ПЦР SARS-CoV-2. Диагноз новой коронавирусной инфекции выставлен в обоих городах у 12 984 пациентов, из них у 7 060 (85,4%) в Красноярске и у 5 924 (93,7%) в Зеленогорске. В табл. 2 представлено распределение пациентов с положительным результатом ПЦР SARS-CoV-2 в зависимости от пола.

При сравнении выявления SARS-CoV-2 среди мужчин и женщин г. Красноярска и г. Зеленогорска выявили, что инфицирование вирусом среди

женского населения значимо выше, чем у мужчин ( $p<0,001$ ). Диагноз новой коронавирусной инфекции установлен у 5880 (45,3%) мужчин и 7104 (91,5%) женщин.

В зависимости от степени тяжести пациенты наблюдались в амбулаторных или в стационарных условиях (табл. 3).

В ходе исследования выявили, что

чаще всего пациенты получали амбулаторное лечение, как в г. Красноярске, так и в г. Зеленогорске – 4 635 (56,1%) и 4 628 (73,3%) соответственно. В табл. 4 представлено распределение заболеваний в зависимости от степени тяжести заболевания.

Течение коронавирусной инфекции у большинства пациентов было легкой степени, как в г. Красноярске (5

Таблица 1

**Структура острых респираторных заболеваний, с которыми наблюдались вакцинированные, в зависимости от места жительства**

Диагноз	Красноярск (n=8263)		Зеленогорск (n=6315)		p
	Кол-во, п	%	Кол-во, п	%	
J12.8-J18.9	502	6,1	256	4,1	p= 0,046
U 07,1	7 060	85,4	5 924	93,7	p= 0,001
U 07,2	701	8,5	137	2,2	p= 0,001

Таблица 2

**Распределение пациентов с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции среди мужчин и женщин в г. Красноярске и г. Зеленогорске**

	Мужчины (n=5880) n %	Женщины (n=7104) n %	
Красноярск	3 398	26,2	3 662
Зеленогорск	2 482	19,1	3 442
Всего	5 880	45,3	7 104

Таблица 3

**Место лечения больных с респираторными симптомами в зависимости от пола и места жительства**

Лечение	Пол	Красноярск n %		Зеленогорск n %		p<0,001
		мужчины	женщины	всего	мужчины	
Амбулаторное	мужчины	2 185	26,4	1 896	30,0	
	женщины	2 450	29,7	2 732	43,3	
	всего	4 635	56,1	4 628	73,3	
Стационарное	мужчины	1 974	23,9	758	12,0	
	женщины	1 654	20,0	929	14,7	
	всего	3 628	43,9	1 687	26,7	

Таблица 4

**Распределение пациентов с коронавирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести в г. Красноярске и г. Зеленогорске**

Степень тяжести	Красноярск		Зеленогорск		p
	число наблюдений, n	%	число наблюдений, n	%	
Легкая	5 932	71,8	5 305	84,0	p<0,001
Средняя	1 987	24,1	910	14,4	p<0,001
Тяжелая	120	1,5	61	1,0	p= 0,0107
Крайне тяжелая	224	2,7	39	0,6	p<0,001

Таблица 5

**Структура посмертных диагнозов среди мужчин и женщин в г. Красноярске и г. Зеленогорске**

Диагноз МКБ	Красноярск				Зеленогорск			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	n	%	n	%	n	%	n	%
B20 <sup>1</sup>	3	0,9	1	0,3	0	0	0	0
C18-C91 <sup>2</sup>	2	0,6	2	0,6	5	2,8	2	1,1
E11 <sup>3</sup>	0	0	1	0,3	0	0	1	0,6
G31-46 <sup>4</sup>	1	0,3	0	0	1	0,6	0	0
I21-46 <sup>5</sup>	6	1,8	2	0,6	32	7,7	33	18,4
I61-67 <sup>6</sup>	3	0,9	4	1,2	5	2,8	6	3,3
J12-18 <sup>7</sup>	16	5,0	14	4,4	4	2,2	5	2,8
U07 <sup>8</sup>	130	40,2	139	42,9	42	23,3	44	24,4

Примечание. 1-В20 – Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ); 2-С18-С91 – Злокачественные новообразования; 3-Е11 – Сахарный диабет; 4-Г31-Г46 – Поражение нервной системы; 5-И21-И46 – Заболевания сердца (ОИМ, остановка сердца); 6-И61-И67 – Внутримозговые кровоизлияния; 7-И12-18 – Внебольничная пневмония; 8-У07 – Коронавирусная инфекция.

932 (71,8%)), так и в г. Зеленогорске (5 305 (84,0%)). Среднюю степень тяжести заболевания диагностировали у 1 987 (24,1%) пациентов г. Красноярска и 910 (14,4%) пациентов г. Зеленогорска. С тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести пациенты находились в ОРИТ - 267 (3,2%) пациентов г. Красноярска и 37 (0,6%) г. Зеленогорска. Из них 251 пациенту был подключен аппарат ИВЛ. Среди пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью течения заболевания привитых было 24, что составило 7,9% от всех больных с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести. Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции у вакцинированных пациентов обусловлено декомпенсацией коморбидной патологии, а у пациентов без коморбидной патологии обусловлено инфицированием Дельта-вариантом SARS-CoV-2. Среди умерших привит был 21 (7,8%) пациент. У 18 (6,8%) умерших заражение новой коронавирусной инфекцией наступило до 10 дней с момента вакцинации.

Продолжительность лечения составила в Красноярске 14 [10; 20] дней, в Зеленогорске 13 [11; 17] дней ( $p=0,04$ ). Причем значимых различий по продолжительности болезни между мужчинами и женщинами нет.

Летальность от новой коронавирусной инфекции составила по г. Красноярску 324 (3,9%) больных, по г. Зеленогорску 180 (2,9%) ( $p=0,0005$ ), при равных долях среди мужчин и женщин в обоих населенных пунктах. Медиана возраста умерших пациентов от новой коронавирусной инфекции в г. Красноярске составила среди мужчин 68,0

[61,0; 72,5] года, среди женщин 68,5 [61,5; 77,0], в Зеленогорске среди мужчин 72,5 [62,0; 83,0] года, среди женщин 78,0 [71,0; 83,0].

Основная причина смерти среди пациентов, включенных в регистр в обоих городах, была новая коронавирусная инфекция, как среди мужчин, так и среди женщин. Помимо диагноза коронавирусная инфекция был установлен у 269 пациентов, что составило 83,1% от всех умерших в г. Красноярске, из них 130 (40,2%) мужчин и 139 (42,9%) женщин. В г. Зеленогорск умерло от коронавирусной инфекции 86 пациентов, что составило 47,7%, из них 42 (23,3%) мужчины и 44 (24,4%) женщины. Большая доля умерших от SARS-CoV-2 зарегистрирована в 2020 г. до начала массовой вакцинации, люди не были привиты полным курсом.

**Заключение.** Таким образом, основной вакциной для иммунизации против новой коронавирусной инфекции взрослого населения является вакцина российского производства Гам-КОВИД-Вак. Анализ регистра показал, что основная часть заболевших пришлась на 2020 г., до массовой вакцинации населения. Из всех привитых 49,5% не заболели коронавирусной инфекцией. У привитых пациентов наблюдалось легкое течение болезни - 5932 чел. из г. Красноярска (71,8%) и 5305 чел. из г. Зеленогорска (84,0%). Средней степени тяжести заболевание протекало у 1987 (24,1%) пациентов г. Красноярска и 910 (14,4%) пациентов г. Зеленогорска. У привитых пациентов тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания, приведшее к смерти, обусловлено декомпенсацией тяже-

лой коморбидной патологии. У 6,8% умерших пациентов заражение новой коронавирусной инфекцией наступило до 10 дней с момента вакцинации. Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции у вакцинированных пациентов без коморбидной патологии было обусловлено инфицированием Дельта-вариантом SARS-CoV-2.

**Литература**

1. Абдулхаков И.У. Коронавирусная инфекция COVID-2019 – Глобализация процесса // Биология и интегративная медицина. 2020. Т 6. С. 163-172.  
Abdulkhakov I.U. Coronavirus infection COVID-2019 – Globalization of the process // Biology and integrative medicine. 2020. T 6. P. 163-172.
2. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2) / Е.И. Тарловская [и др.] // Кардиология. 2021. Т.61, №9. С. 20-32.  
Analysis of the effect of basic therapy drugs used to treat concomitant diseases in the period preceding infection on the risk of death in a new coronavirus infection. Data from the international register "Analysis of the dynamics of Comorbid diseases in patients who have been infected with SARS-CoV-2" (ACTIVE SARS-CoV-2) / E.I. Tarlovskaya [et al.] // Cardiology. 2021. Vol.61, No.9. P. 20-32.
3. Бобылева М.А., Плаутина Е.В., Амалицкий В.Ю. Некоторые аспекты влияния вакцино-профилактики COVID-19 на течение и исходы беременности // Сибирское медицинское обозрение. 2023. Т. 141, № 3. С. 27-33.  
Bobyleva M.A., Plautina E.V., Amalitsky V.Yu. Some aspects of the effect of COVID-19 vaccination on the course and outcomes of pregnancy // Siberian Medical Review. 2023. Vol. 141, No.3. P. 27-33.
4. Вакцинация против новой коронавирусной инфекции пациентов с отягощенным сердечно – сосудистым аутоиммунным анамнезом / О.М. Драпкина [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021. Т10, №4. С. 112 – 121.  
Vaccination against a new coronavirus infection in patients with a burdened cardiovascular autoimmune history / O.M. Drapkina [et al.] // Complex problems of cardiovascular diseases. 2021. T10, No. 4. P. 112 – 121.
5. К вопросу об эффективности и безопасности вакцинации против новой коронавирусной инфекции: Обзор литературы / А.А. Ушакова [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. 2022. Т. 10, № 4 (40). С. 6-11.  
On the issue of the effectiveness and safety of vaccination against a new coronavirus infection: Literature review / A.A. Ushakova [et al.] // Orenburg Medical Bulletin. 2022. Vol. 10, No.4 (40). P. 6-11.
6. Клиническое течение и последствия перенесенной коронавирусной инфекции у пациентов с артериальной гипертензией / И.А. Обухова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. №88. С. 147–158.

Clinical course and consequences of the transferred coronavirus infection in patients with arterial hypertension / I.A. Obukhova [et al.] // Bulletin of physiology and pathology of respiration. 2023. No.88. P. 147-158.

7. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): патогенетические особенности заболевания, диагностика, лечение и меры профилактики / О.А. Голубовская [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. 2020. Т. 9, №1. С. 6-16.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19): pathogenetic features of the disease, diagnosis, treatment and preventive measures / O.A. Golubovskaya [et al.] // Clinical infectology and parasitology. 2020. Vol. 9, No.1. P. 6-16.

8. Кузнецова А.В. Эффективность и безопасность вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Первичная медико-санитарная помощь: проблемы, решения, достижения. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Хабаровск. 2022. С. 315-321.

Kuznetsova A.V. Efficacy and safety of vaccination against new coronavirus infection (COVID-19) // Primary health care: problems, solutions, achievements. Materials of the inter-

regional scientific and practical conference with international participation. Khabarovsk. 2022. P. 315-321.

9. Кулешова Т.А. Топ – 6 вакцин против коронавирусной инфекции // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. 2021. №2. С. 28-30.

Kuleshova T.A. Top – 6 vaccines against coronavirus infection // Izvestiya GSTU. Medicine, pharmacy. 2021. No.2. P. 28-30.

10. Миронова А.А., Наркевич А.Н., Шестерня П.А. Результативность вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Красноярском крае // Экология человека. 2021. №10. С. 13-20.

Mironova A.A., Narkevich A.N., Gear P.A. The effectiveness of vaccination against new coronavirus infection (COVID-19) in the Krasnoyarsk Territory // Human ecology. 2021. No.10. P. 13-20.

11. Поконов А.А. Влияние распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на промышленность России: реалии и новые угрозы // Вопросы устойчивого развития общества. 2020. №10. С. 121-124.

Pokonov A.A. The impact of the spread of a new coronavirus infection (COVID-19) on the industry of Russia: realities and new threats // Issues of sustainable development of society. 2020. No.10. P. 121-124.

12. Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-2019: временные методические рекомендации. Москва. 2022. 80 с.

The procedure for vaccination against the new coronavirus infection COVID-2019: temporary guidelines. Moscow. 2022. 80 p.

13. Социально-психологические характеристики противников вакцинации в период новой коронавирусной инфекции / И.В. Бронский [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. Научно-практический рецензируемый журнал. 2022, №2(28). С. 47-52.

Socio-psychological characteristics of opponents of vaccination during a new coronavirus infection / I.V. Bronsky [et al.] // Medical and biological problems of vital activity. Scientific and practical peer-reviewed journal. 2022. No.2(28). P. 47-52.

14. Эффективность вакцинации против COVID-19 в организованном коллективе: результаты проспективного исследования / И.О. Строма [и др.] // Журнал инфектологии. 2022. Т. 14, №5. С. 35-40.

The effectiveness of vaccination against COVID-19 in an organized team: the results of a prospective study / I.O. Stroma [et al.] // Journal of Infectology. 2022. Vol. 14, No.5. P. 35-40.

**А.М. Кузнецова, С.С. Слепцова**

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 И ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

DOI 10.25789/УМЖ.2023.84.19

УДК 616.9-036.22: 616.1-06

Проведен анализ клинического течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с коморбидным состоянием и развитием поражения сердца, ассоциированного с COVID-19.

Описан клинический случай пациента, входящего в группу особого риска: наличие коморбидных заболеваний (таких как хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия), возраст (77 лет), женский пол. Несмотря на позднее обращение пациентки за медицинской помощью, в связи с чем имеется утяжеление течения инфаркта миокарда, который протекал в сочетании НКВИ, на госпитальном этапе было проведено своевременное диагностирование риска сердечно-сосудистых осложнений и начата целенаправленная специфическая терапия. Вместе с тем, спустя 11 месяцев после выписки у пациентки случился второй инфаркт миокарда, еще через 3,5 месяца – третий (оба с благополучным исходом).

Представленный клинический случай подтверждает наличие патогенетического взаимодействия заболеваний сердечно-сосудистой системы и COVID-19, когда вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки легких, сердца и других органов, в эндотелии кровеносных сосудов, вызывая частичное разрушение и повреждение сердечной ткани.

**Ключевые слова:** COVID-19, клинический случай, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, риски сердечно-сосудистых осложнений.

The clinical course of a new coronavirus infection in patients with a comorbid condition and the development of heart damage associated with COVID-19 was analyzed.

A clinical case of a patient at particular risk was studied: the presence of comorbid diseases (such as chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension), age (77 years), female gender. Despite the patient's late request for medical help, due to which there was an aggravation of the course of myocardial infarction, which occurred in combination with NCVI, timely diagnosis of the risk of cardiovascular complications was carried out at the hospital stage and targeted specific therapy was started. However, 11 months after discharge, the patient had a second myocardial infarction, and third one after 3.5 months (both with a successful outcome).

The presented clinical case confirms the presence of a pathogenetic interaction between diseases of the cardiovascular system and COVID-19, when the SARS-CoV-2 virus penetrates the cells of the lungs, heart and other organs, the endothelium of blood vessels, causing partial destruction and damage to cardiac tissue.

**Keywords:** COVID-19, clinical case, arterial hypertension, myocardial infarction, risks of cardiovascular complications.

Мединститут СВФУ им. М. К. Аммосова, г. Якутск: КУЗНЕЦОВА Амгала Михайловна - аспирант кафедры, namgalena@mail.ru, СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, sssleptsova@yandex.ru, ORCID 0000-0002-0103-4750

**Введение.** COVID-19 – тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, не только поражающая дыха-

тельную систему, но и вызывающая патологические изменения сердечно-сосудистой системы.

Наличие сопутствующих сердечно-

сосудистых заболеваний (ССЗ) обуславливает широкую вариабельность клинического течения COVID-19, быстрое развитие тяжелых осложнений и риски летального исхода.

**Цель** исследования: анализ клинического течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с коморбидным состоянием и развитием поражения сердца, ассоциированного с COVID-19.

**Материал и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациентки, госпитализированной в мае 2021 г. в Якутскую республиканскую клиническую больницу (ЯРКБ) с подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция». Показан клинический пример тяжелого течения COVID-19 с развитием сердечно-сосудистых осложнений в разные сроки протекания новой коронавирусной инфекции больной, входящей в группу особого риска: наличие 3 коморбидных заболеваний (хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия), возраст (свыше 65 лет), женский пол.

**Клинический случай.** Пациентка У., 77 лет, поступила с жалобами на выраженную одышку, тошноту, ноющие боли в области сердца. Считает себя больной с 13 мая 2021 г., когда появилась общая слабость, одышка при обычной физической нагрузке. За медицинской помощью не обращалась, лекарства не принимала. 18 мая 2021 г. обратилась к участковому терапевту по месту жительства ввиду усиления одышки, нарастания общей слабости и появления болей в области сердца. В анамнезе: сахарный диабет 2 типа, на инсулине, ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный инфаркт миокарда от 2019 г., гипертоническая болезнь. В тот же день У. была госпитализирована в районную ЦРБ с подозрением на НКВИ, внебольничную пневмонию. 19.05.2021 проведена компьютерная томография органов грудной клетки, при которой выявлена двусторонняя нижнедолевая бронхопневмония и было назначено лечение: левофлоксацин, дексаметазон, гриппферон, гепарин, лазикс, актрапид.

21.05.2021, спустя 8 сут с момента заболевания, по результатам телемедицинской консультации была направлена санавиацией на стационарное лечение в ЯРКБ, в пульмонологическое отделение для больных ковидом с диагнозом: «Основное заболевание: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, среднетяжелая форма. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение».

По собранному эпиданамнезу известно, что больная ранее COVID-19 не болела, проживает одна, прививку от гриппа получила в октябре 2020 г., от пневмококковой инфекции и COVID-19 не привита.

Состояние при поступлении оценивается как тяжелое. Температура тела составляла 36,5°C. Отмечалась выраженная одышка, частота дыхательных движений составляла 24-26 в минуту,  $SpO_2$  - 96% в мин с подачей увл.  $O_2$  V=15 л/мин (без увл.  $O_2$  сатурация снижалась до 80%). Было повышенное АД = 180/90 мм рт.ст, ЧСС=81 в мин. Больная была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где ей была начата кислородотерапия через биназальные канюли V=15 л/мин, профилактика тромбоэмболических осложнений, коррекция кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса, назначена антибиотикотерапия, гормональная упреждающая терапия, а также про-

ведена коррекция гипогликемических и гипотензивных препаратов.

По результатам обследования при поступлении: ПЦР на COVID-19 положительный, в гемограмме отмечалась анемия (гемоглобин 83,10 г/л), выраженный лейкоцитоз  $23,50 \times 10^9 / \text{л}$ , тромбоцитоз  $599,0 \times 10^9 / \text{л}$ , ускоренное СОЭ 53,0 мм/ч. В биохимическом анализе крови – повышение активности печеночных трансаминаз, лактатдегидрогеназы, гипергликемия, воспалительная реакция (глюкоза – 15,3 ммоль/л; АЛТ – 75,9 ед/л; АСТ – 81,4 ед/л; лактатдегидрогеназа – 399,1 ед/л, С-реактивный белок – 110,6 мг/л).

На компьютерной томографии легких от 21.05.2021: признаки двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии. Высокая вероятность COVID-19. Тяжесть поражения по МСКТ более 75%. КТ-4. Следует дифференцировать с отеком легких. Базальные отделы нижних долей с обеих сторон в состоянии компрессионного ателектаза. КТ-признаки внутригрудной лимфаденопатии (рис.1).

ЭКГ от 21.05.2021: синусовый ритм, ЧСС=64 уд/мин. В отведениях II, III, AVF, V5-V6 (нижняя, боковая стенка) отмечается снижение сегмента ST с положительным зубцом Т. (рис.2). Был определен высокочувствительный тропонин: повышенный результат ТрI до 1,340 нг/мл;

По эхокардиографии (22.05.2021): «Зоны нарушения локальной сократимости: гипокинез в базальный перед-

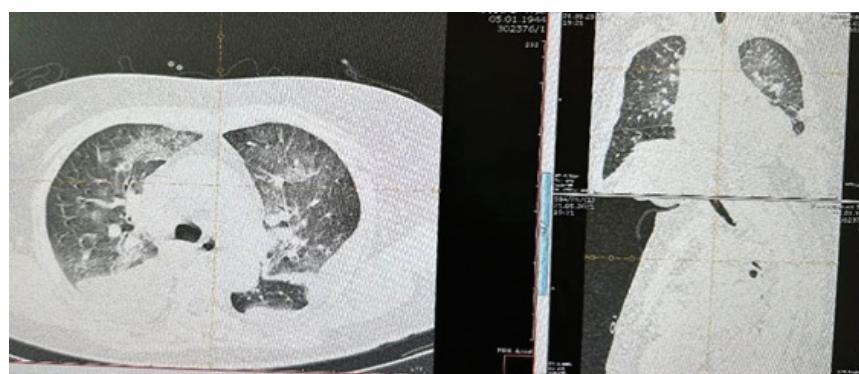


Рис. 1. Двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония, 8-е сут от начала появления первых симптомов заболевания

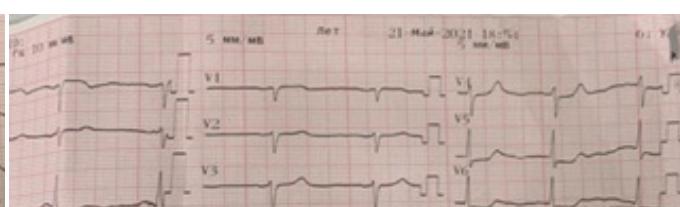
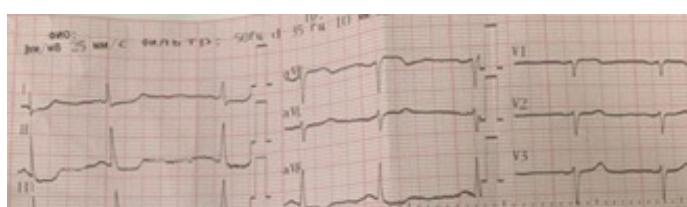


Рис. 2. ЭКГ пациентки У. при поступлении

не-перегородочный, средний заднеперегородочный, базальный задне-перегородочный. Заключение: Глобальная сократимость ЛЖ снижена ФВ - 34% (С). Уплотнение стенки аорты, створок АК, МК. Регургитация на МК - 1-2 степени, ЛС - 1 степени, ТК - 2 степени. Расширение ЛП, ПП. Легочная гипертензия 1 степени».

По результатам обследования выставлен клинический диагноз: Основное заболевание: U07.1 - Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, среднетяжелая форма. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелой степени тяжести, КТ-4.

Фон: Сахарный диабет 2 типа, на инсулине. Диабетическая микроангиопатия. Диабетическая макроангиопатия.

Сопутствующий: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (2019 г.). Гипертоническая болезнь 3 ст. Артериальная гипертония 2 ст. Гипертрофия левого желудочка. Риск сердечно-сосудистых осложнений - 4. Вторичная атриомегалия. Относительная недостаточность ТК 2 ст., МК 1-2 ст. Легочная гипертензия 1 ст. Двусторонний гидроторакс. Хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (34%) 2Б ст. Анемия средней степени. Хронический холецистит, вне обострения.

Учитывая подозрение на острый коронарный синдром, проконсультирована кардиологом, была проведена ТМК с РСЦ-1 РБ №2-ЦЭМП, назначена антиангиальная, антиагрегантная, диуретическая, антиаритмическая терапия, рекомендовано наблюдение, контроль клинических анализов и ЭКГ.

В динамике через день отмечается нарастание ангинозных болей, одышки, показателей биохимических анализов крови: повышение АЛТ до 85 ед/л, АСТ до 100,5 ед/л, креатинфосфокиназы. Креатинкиназа общая: 262,7 ед/л (26-192); тропонин I до 1,650 нг/мл; также ЛДГ: 528,0 ед/л (135-214). На фоне интенсивной терапии снизился С-реактивный белок до 62,7 мг/л, по ОАК: лейкоцитоз несколько умень-

шился до 20,12 10<sup>9</sup>/л (4-10); низкий гемоглобин сохраняется (HGB): 85,80 г/л (110-160); эритроциты - 3,5x10<sup>12</sup>/л, тромбоциты - 616x10<sup>9</sup>/л. По ЭКГ зафиксирована отрицательная динамика в виде появления ишемических изменений (рис.3).

По результатам определения Н-уретического пептида выявлен повышенный уровень BNP - 1520 пг/мл, что свидетельствует о наличии у больной хронической сердечной недостаточности.

22.05.2021 кардиологом выставлен диагноз острый инфаркт миокарда с формированием зубца Q передне-перегородочной стенки, предположительно от 21.05.2021. Пациентка была переведена в РСЦ-1 РБ №2-ЦЭМП, где 23.05.2021 была проведена селективная коронароангиография: Атеросклероз коронарных артерий. Стенозы: ствол ЛКА 70%, ПНА 80%, ПА 90%, ДА 50%, ОА 50%, ВТК70%, ПКА 80-70-80%, ЗНА 70%. Правый тип кровоснабжения миокарда.

Ввиду сложного многососудистого поражения коронарных артерий, стабильной гемодинамики, высокого балла по шкале Syntax score (53 балла), решено от чрезкожного вмешательства воздержаться. Через 2 недели пациентка выписалась в удовлетворительном состоянии, по компьютерной томографии органов грудной клетки в динамике отмечалось снижение объема поражения до КТ-2.

Вместе с тем, спустя 11,5 месяцев, в апреле 2022 г., пациентка У. с клинической картиной повторного инфаркта миокарда, острой левожелудочковой недостаточностью из центральной районной больницы Момского улуса переведена в РСЦ-1 РБ №2-ЦЭМП. Проведена диагностическая коронароангиография (20.04.2022), по данным которой диагностировано многососудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла: стеноз ствола левой коронарной артерии 70%, стеноз передней нисходящей артерии в устье 70%, в проксимальной трети 50%, в средней трети 80%; стеноз диагональной ветви 50%; медианной артерии 90%; стеноз огибающей артерии

в устье 50%; в дистальной трети 60%; субокклюзия в средней трети ветви тупого края II; правой коронарной артерии в проксимальной трети 90%, средней трети до 80%; в дистальной до 90%; стеноз ЗНА 70%.

Эндоваскулярное лечение не проводилось. С учетом отрицательных кардиомаркеров, стабилизации гемодинамики пациентке продолжена консервативная терапия. Несмотря на дальнейшее полное соблюдение всех рекомендаций, у пациентки У. 01.08.2022 случилась острая декомпенсация сердечной недостаточности: прогрессирование одышки, выраженная слабость. Сама пациентка ухудшение состояния связывает с повышенной физической нагрузкой накануне. 01.08.2022 пациентка У. госпитализирована в терапевтическое отделение районной больницы. При обследовании: качественный тропониновый тест положительный, изменения на ЭКГ прежние: депрессия сегмента ST по передне-боковой, нижней стенке ЛЖ, элевация сегмента ST в aVR. Кроме этого, диагностирована анемия средней степени тяжести, для коррекции которой проводилась гемотрансфузия. По согласованию через ТМК переведена на дальнейшее лечение в РКСЦ ОНК. По стабилизации состояния переведена в общую палату. Проведена СКАГ со стентированием КА (ТБЛАП со стентированием ПКА стентами Resolute Integrity 3,0x30 mm(дистально p=16 атм.), 3,0x26 mm (c/3 p=16 атм.) и 3,0x30 mm (p/3 p=18 атм) от 17.08.2022. Рекомендовано консервативное ведение, соблюдение ДААТ. С улучшением состояния выписана на дальнейшее лечение и наблюдение по месту жительства, контрольная СКАГ через 12 мес.

Представленный пример демонстрирует, что COVID-19 у коморбидных больных может вызвать развитие сочетанных осложнений, вызванных инфекцией, в данном случае - внебольничная двусторонняя пневмония и острое поражение миокарда. Ситуацию осложняло то, что в районной больнице из-за отсутствия соответствующих возможностей вовремя не были выполнены



Рис. 3. ЭКГ пациентки У. через 1 день после поступления

ЭКГ, тропониновый тест и ЭхоКГ и не проведена своевременно антиангинальная и антиагрегантная терапия инфаркта миокарда.

Об остром некрозе миокарда у пациентки помимо ЭКГ и ЭХО-кардиографии свидетельствовало повышение уровня тропонина, кардиоферментов (лактатдегидрогеназы, печеночных трансаминаз, креатинфосфокиназы). Учитывая наличие у больной ХСН и ИБС, а также гипертонической болезни 3 ст., целесообразным было назначение препаратов с антиангинальным, антиаритмическим, антиагрегантным и антигипертензивным эффектами. Тяжелое течение НКВИ может привести к патологии сердца и после выздоровления больного – как в представленном случае, двум инфарктам миокарда, последовавшим через 11 месяцев после выписки с промежутком в 3,5 месяца. Механизм поражения сердца связан, прежде всего, тем, что вирус SARS-CoV-2, проникая в белок ACE2, имеющийся в эндотелии кровеносных сосудов, и в клетки легких, сердца и других органов, вызывает частичное разрушение и повреждение сердечной ткани [4, 5]. Например, исследования [3, 5] показали, что среди молекулярных и патофизиологических механизмов существует вовлечение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, так как тропизм SARS-CoV-2 связан с ангиотензин-превращающим ферментом 2, что приводит к изменению нервно-мышечного ответа на тропизм SARS-CoV-2. Самые мелкие сосуды перестают нормально функционировать, развивается воспаление эндотелия, возникают микротромбозы, повреждаются стенки сосудов, увеличивается их проницаемость. В итоге растет риск ИБС, приводящей к инфаркту миокарда.

Повторным инфарктам миокарда, дважды поразившим пациентку У., также способствовало наличие у нее сахарного диабета 2 типа. Это обусловило развитие характерных системных воспалительных сдвигов, на-

рушений функции иммунной системы, метаболических изменений, что привело к развитию тяжелой пневмонии со стойким снижением кислородной обеспеченности, высокой гипергликемией, системными воспалительными нарушениями, как следствие, снижением переносимости физических нагрузок [5].

Возникновение и развитие острого поражения сердца при COVID-19, вероятно, связано с размножением и распространением вируса из дыхательных путей с кровотоком или через лимфатическую систему, как полагают итальянские исследователи [6]. В настоящее время отсутствуют доказанные подтверждения об обнаружении РНК коронавируса SARS-CoV-2 в сердце. В то же время отмечаются факты непосредственного влияния SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему, вызывающего чрезмерный воспалительный ответ, который повреждает миокард [1]. Коморбидное состояние анемии и тяжелой гипоксии вследствие пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, способствовали окислительному стрессу, повреждению миокарда и необратимым разрушительным процессам из-за увеличения потребности миокарда в кислороде.

**Заключение.** Таким образом, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы может быть ассоциировано с увеличением риска тяжелого течения и неблагоприятных осложнений и исходов COVID-19. Это обусловлено особенностями современной популяции пациентов ССЗ с преобладанием доли пожилых и коморбидных состояний. COVID-19, в свою очередь, может оказывать острое и хроническое повреждающее действие на сердечно-сосудистую систему. Прогнозируется, что пандемия НКВИ вызовет новую волну неинфекционных заболеваний, в большей степени сердечно-сосудистых, поскольку общей основой их патогенеза является хронический провоспалительный статус [2].

## Литература

1. Воробьева О.В., Ласточкин А.В. Острый инфаркт миокарда и коронавирусная инфекция (COVID-19) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 1. С. 93-97. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-93-97>

Vorobieva O.V., Lastochkin A.V. Acute myocardial infarction and coronavirus infection (COVID-19) // Infectious diseases: news, opinions, training. 2021. T. 10, No. 1. P. 93-97. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-93-97>.

2. Ишемическая болезнь у женщин: патогенетические и патоморфологические особенности формирования и клинического течения / О.В. Цыганкова [и др.] // Проблемы женского здоровья. 2013; 4 (8): 50-59

Ischemic disease in women: pathogenetic and pathomorphological features of formation and clinical course / Tsygankova O.V. [et al.] // Problems of women's health. 2013; 4 (8): 50-59.

3. Сердечно-сосудистые последствия перенесенного COVID-19: патогенез, диагностика и лечение / Л.В. Мельникова, Т.В. Лохина, Н.В. Беренштейн, М.Г. Иванчукова // 2021 – Электронный ресурс. URL: <https://www.lvrach.ru/2021/07/15438017>. Дата обращения 15.10.2023

Cardiovascular consequences of COVID-19: pathogenesis, diagnosis and treatment. / Mel'nikova L.V., Lohina T.V., Berenststein N.V., Ivanchukova M.G. // 2021 – Electronic resource. URL: <https://www.lvrach.ru/2021/07/15438017>. Access date 10/15/2023.

4. Острое повреждение миокарда при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) (разбор клинического случая) / М.А. Бабаев, М.А. Петрушин, И.А. Дубровин, Н.С. Коstritsa, Н.А. Еременко // Журнал имени академика Б.В. Петровского DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-3-87-94.

Acute myocardial injury during coronavirus disease 2019 (COVID-19) (clinical case analysis) / Babaev M.A., Petrushin M.A., Dubrovin I.A., Kostritsa N.S., Eremenko N.A. // B.V. Petrovsky Journal DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-3-87-94

5. Cardiovascular Complications of COVID-19: Pharmacotherapy Perspective / Talasaz AH, Kakavand H, Van Tassell B, Aghakouchakzadeh M, Sadeghipour P, Dunn S, Geraile B // Cardiovasc. Drugs Ther. 2021 Apr;35(2):249-259. doi: 10.1007/s10557-020-07037-2. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32671601; PMCID: PMC7360896. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32671601/> Date of application: 14.10.2023.

6. Riccardo M. Inciardi, MD; Laura Lupi, MD; Gregorio Zaccone, et al. JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096. Published online March 27, 2020.

И.А. Лакман, В.М. Тимирьянова, А.А. Агапитов,  
Л.Ф. Садикова, Б.Т. Идрисов, Р.И. Сладков, Н.Ш. Загидуллин,  
Д.Ф. Гареева

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЗДОРОВЬЯ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С COVID-19 В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД: ДВУХЛЕТНИЙ КАТАМНЕЗ

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.20

УДК 616.9

Проведено изучение качества жизни и здоровья пациентов в отдаленном периоде (24 мес.) после госпитализации по поводу COVID-19-ассоциированной пневмонии. Проведенный анализ позволил установить незначительную разницу между индексом ментального здоровья (MCS) и индексом физического здоровья (PCS) опрашиваемых, показать связь возраста и риска ухудшения самооценки собственного здоровья, существенное различие в самооценке качества физического и психического здоровья у мужчин и женщин с учетом поправки на возраст спустя два года после перенесенной пневмонии, а также обосновать незначимость влияния наличия респираторного дистресс синдрома во время госпитализации при значимости высокого процента поражения легких на более низкую самооценку здоровья лиц, перенесших коронавирусную инфекцию средней и тяжелой степени тяжести. Полученные результаты во многом согласуются с проводимыми в других странах исследованиями, указывая на неравномерное изменение постковидных последствий и подчеркивая важность индивидуальных программ восстановления с учетом тяжести перенесенного заболевания, возраста и пола пациентов.

**Ключевые слова:** постковидные последствия, long-COVID, VR-12, индекс ментального здоровья, индекс физического здоровья.

We studied the quality of life and health of patients in the long-term period (24 months) after hospitalization for COVID-19-associated pneumonia. The analysis made it possible to establish an insignificant difference between the mental component summary (MCS) and the physical component summary (PCS) of the respondents, to show the connection between age and the risk of deterioration in self-assessment of one's own health, and a significant difference in self-assessment of the quality of physical and mental health in men and women, taking into account adjustment for age two years after suffering from pneumonia, and also to substantiate the insignificance of the influence of the presence of respiratory distress syndrome during hospitalization, given the significance of a high percentage of lung damage, on the lower self-assessment of health of persons who have had moderate and severe coronavirus infection. The results are largely consistent with studies conducted in other countries, indicating an uneven change in post-Covid consequences and emphasizing the importance of individual recovery programs taking into account the severity of the disease, age and gender of patients.

**Keywords:** post-Covid consequences, long-COVID, VR-12, mental component summary, physical component summary

ФГБОУ ВО УУНиТ, г. Уфа: **ЛАКМАН**

**Ирина Александровна** – к.т.н., доцент, зав. научной лабораторией, Lackmania@mail.ru, SPIN-код: 4521-9097, ORCID:0000-0001-9876-9202, **ТИМИРЬЯНОВА** Венера Маратовна – д.э.н., гл.н.с., 79174073127@mail.ru, SPIN-код: 1449-1716, ORCID: 0000-0002-1004-0722, **АГАПИТОВ** Александр Александрович – стажер-исследователь управления науч.-иссл. работ, aleks6321@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3618-2657, **САДИКОВА** Лиана Флоритовна – стажер-исследователь управления науч.-иссл. работ, walsh.lea@gmail.com, SPIN-код: 8374-8549, ORCID: 0000-0001-9250-5548, **СЛАДКОВ** Роман Игоревич – аспирант, 0.mail@mail.ru, SPIN-код: 7900-8205.

**ИДРИСОВ** Булат Тагирович – ассистент кафедры ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, bidrisov@gmail.com, SPIN-код: 6454-5073, ORCID: 0000-0002-1971-2572; **ЗАГИДУЛЛИН** Науфаль Шамилевич – д.м.н., в.н.с. управления науч.-иссл. работ ФГБОУ ВО УУНиТ, зав. кафедрой ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, znaufal@mail.ru, SPIN-код: 5910-1156, ORCID: 0000-0003-2386-6707; **ГАРЕЕВА** Диана Фирдависовна – к.м.н., с.н.с. управления науч.-иссл. работ ФГБОУ ВО УУНиТ, доцент, каф. кафедрой ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, danika09@mail.ru, SPIN-код: 4542-3725, ORCID: 0000-0002-1874-8661.

**Введение.** Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 привела к значительному увеличению числа госпитализаций, смертей и соответствующих осложнений в остром периоде заболевания [5]. Уже в первый год заболевания были показаны отдаленные симптомы, такие как сохраняющаяся аносмия, слабость, утомляемость, одышка и другие, которые определялись в 80% случаев после заболевания и значительно снижали продолжительность жизни [15]. Случаи персистенции данных симптомов более 2 месяцев после более чем 3 месяцев от момента заболевания стали выделяться отдельно и впоследствии были определены как синдром long-COVID [4]. Помимо отмеченных симптомов у пациентов с long-COVID чаще определялись такие неблагоприятные легочные события, как прогрессирование лёгочного фиброза и дыхательная недостаточность, а также сердечно-сосудистые последствия – рост частоты внезапных смертей, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, инфарктов миокарда и инсультов

[14, 18]. Эти последствия в совокупности определяли более низкое качество жизни и более частое обращение за медицинской помощью после выписки у людей с long-COVID по сравнению с теми, у кого длительных симптомов не отмечалось [13]. При этом даже по истечении двух лет сохранилась небольшая доля тех, кто не смог полностью вернуться к работе [26]. Все это определяет более высокие оценки экономического бремени, определяемого не только ростом расходов на здравоохранение, но и снижением производительности труда.

Особая проблема в исследованиях синдрома long-COVID возникает из-за очень гетерогенной клинической его картины и соответствующих ему симптомов [21]. Обобщению результатов многочисленных исследований способствуют систематические обзоры [20, 23] и мета-анализ [8]. С целью более глубокого исследования синдрома long-COVID проводились как диагностические исследования в амбулаторных условиях, так и различные опросы (EQ-5D-5L, SF-36, VR-12,

PHQ-9 и другие [19]), направленные на лучшее понимание качества жизни и психологического статуса, перенесших COVID-19. Считается, что постковидные симптомы сохраняются от 3 месяцев до 2 лет у 80% пациентов [9]. Последние исследования предусматривают сравнение состояний лиц, перенесших COVID, за два последних года [22]. Через 2 года большинство исследований отмечает улучшение состояния лиц, перенесших COVID [11], но тем не менее оно хуже, чем в контрольной группе [19]. При этом у тех, у кого заболевание протекало в тяжелой форме, и особенно у тех, кому потребовалась госпитализация и пребывание в отделении интенсивной терапии, фиксировалась более высокая частота персистенции симптомов [25]. При этом при 2-летнем наблюдении уменьшалось количество затруднений / проблем на работе по сравнению с 1-летним периодом наблюдения [26].

Следует отметить, что как наличие постковидных осложнений, так и симптомы long-COVID значительно снижают качество жизни пациентов [6]. На данный момент времени в Российской Федерации имеется недостаточное количество исследований по данной теме [2].

**Цель исследования:** изучить качество жизни и здоровья пациентов в отдаленном периоде (24 мес.) после госпитализации по поводу COVID-19-ассоциированной пневмонии.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 400 пациентов, госпитализированных в клинику БГМУ в 2020 г. по поводу COVID-19-ассоциированной пневмонии средней и тяжелой степени тяжести в период 01.09.-30.11.2020, т.е. в первую волну коронавирусной инфекции. Для оценки качества жизни в постковидный период больных, госпитализированных по поводу COVID-19, использовали международный опросник VR-12. Выбор данной шкалы в качестве основного инструмента анализа был обусловлен тремя причинами: во-первых, опросник позволяет оценить как физическое, так и психическое здоровье респондента, во-вторых, он достаточно краток – включает всего 12 вопросов, в отличие от широких опросов VR-36 или SF-36, в-третьих, вопросы подразумевают несколько вариантов ответов, соответствующих от трехбалльной до шестибалльной шкалы Лайкерта, что повышает надежность результатов анкетирования.

На использование шкалы VR-12 в проведении настоящего исследова-

ния было получено официальное разрешение от ее авторов [12]. Опросник VR-12 «The Veterans RAND 12 Item Health Survey (VR-12)» является стандартизованным, разработанным на основе опроса о состоянии здоровья ветеранов RAND 36 (VR-36), в свою очередь разработанного на основе MOS RAND SF-36 версии 1.0.». VR-12 содержит 14 вопросов, 12 из которых являются основными и составляют оценку состояния здоровья опрашиваемого. На основании ответов на 6 вопросов анкеты (1, 2а, 2b, 3а, 3b, 5) после перекодировки был определен сводный показатель физического здоровья (индекс PCS), учитывающий как общее восприятие своего здоровья респондентом, так и физические ограничения и проблемы, включая наличие телесной боли. На основании ответов на другие 6 вопросов (4а, 4b, 6а, 6b, 6c, 7) был рассчитан сводный показатель психического здоровья (индекс MCS), учитывающий ролевые ограничения из-за эмоциональных проблем, энергетическую усталость, социальное функционирование и психическое здоровье. Оба индекса (PCS и MCS) могли принимать значение в интервале 0-100 баллов, где 100 соответствовало абсолютному показателю здоровья, а 0, напротив, отсутствию у анкетируемого здоровья. В случае, если респондент отказывался отвечать на какие-то из вопросов, то некоторые из ответов могли быть восстановлены: для пар ответов 2а и 2b, 3а и 3b, 4а и 4b, 6а и 6b в случае пропуска одного из них балл восстанавливался по ответу на второй вопрос.

Отдельно следует отметить дополнительные 13 и 14 вопросы (8 и 9 в анкете), не учитываемые в индексах оценки качества здоровья, что позволило их модифицировать по сравнению с оригинальными вопросами шкалы VR-12, исходя из цели проводимого исследования: 8. «Как бы Вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, каким оно было сразу после выписки из ковидного госпиталя?»; 9. «Как бы Вы оценили ваши эмоциональные проблемы сейчас по сравнению с тем, какими они были сразу после выписки из ковидного госпиталя? (например, состояние подавленности или тревоги)». Для ответов на эти вопросы были предложены пять вариантов согласно шкале Лайкерта.

На основании данных электронных медицинских карт пациентов клиники БГМУ г. Уфы, госпитализированных в период 01.09.2020-30.11.2020 по поводу вирусной пневмонии, вызванной

COVID-19, была создана электронная база данных. Обсервационное исследование было сплошным ретроспективным. По отобранным пациентам была собрана следующая информация – пол, возраст, индекс массы тела, длительность госпитализации, наличие респираторного дистресс-синдрома, процент поражения легких на основе данных компьютерной томографии, перевод больного на инвазивную или неинвазивную вентиляцию легких, наличие сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической почечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности, инсульта или инфаркта в анамнезе, хронической обструктивной болезни легких). Оценка качества здоровья на основе опросника VR-12 проводилась в период 1.11.2022-25.11.2022 посредством телефонного опроса. Для удобства заполнения анкеты и повышения скорости проведения опроса было разработано специальное программное обеспечение, реализованное за счет кроссплатформенной среды исполнения «Nodejs» на языке «JavaScript». Для взаимодействия с базой данных была выбрана система управления базами данных «SQL Server», доступ осуществлялся за счет создания внешнего туннеля с помощью сервиса «ngrok».

В результате из 400 отобранных пациентов не получилось дозвониться до 157, а 42 пациента отказались отвечать на вопросы анкеты, про 11 пациентов было сообщено родственниками об их смерти. Из оставшихся 190 респондентов, начавших анкетироваться, только 152 ответили на все вопросы анкеты. Для 6 респондентов удалось восстановить пропущенные ответы по правилам опросника. В итоге полная информация согласно опроснику VR-12 была собрана по 158 пациентам (68 мужчинам и 90 женщинам), госпитализированным два года назад с вирусной пневмонией в COVID-отделение.

Исследование было проведено при соблюдении Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, протокол №5 от 20.05.2020. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистического анализа полученных анкетных данных использовали возможности среди статистического анализа данных R (версия 4.3.1), а именно библиотеки «MASS», «caTools», «eiger», «dplyr», «DescTools».

Для оценки распределения индексов PCS и MCS, частоты ответов на вопросы анкеты, анализа демографических и клинических признаков опрашиваемых, рассчитывали медиану ( $me$ ), межквартильный размах ( $IQR: Q_1 - Q_3$ ) и частотность встречаемости, соответственно. Для наглядности распределения ответов на вопросы строили хитмап, распределения индексов PCS и MCS – гистограммы и бокс-плоты. Оценку согласованности ответов на вопросы анкеты, формирующих индексы физического и эмоционального (психического) здоровья, проверяли с помощью  $\alpha$  Кронбаха, считая, что если ее значение статистически значимо отличается от нуля, то ответы согласованы. Для оценки различий в распределении ответов на вопросы 8 и 9 опросника VR-12 использовали критерий «хи-квадрат».

Для оценки связи между индексами PCS и MCS и различными факторами (возраст, индекс массы тела и процент поражения легких) рассчитывали непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена, для оценки связи между значениями индексов и полом, наличием респираторного дистресс синдрома (РДС) рассчитывали бессириальные коэффициенты корреляции. Считали, что связь между признаками присутствует, если соответствующее значение р-уровня отклонения нулевой гипотезы о равенстве коэффициента корреляции нулю не превышало 0,05.

Для выявления факторов влияния на значения индексов оценки здоровья PCS и MCS строили уравнения линейной регрессии, для выявления факторов влияния на распределение ответов на дополнительные вопросы 8 и 9 строили уравнения упорядоченной (ordered) логистической регрессии. Статистическую значимость коэффициентов регрессий и точек разделения латентной переменной (в упорядоченной регрессии) проверяли на основе  $t$ -критерия согласно определенной стандартной ошибки ( $SE$ ) коэффициентов. Для параметризации коэффициентов регрессий использовали: для линейной регрессии – метод наименьших квадратов, для упорядоченной логистической регрессии – метод максимального правдоподобия. Интерпретацию результатов моделирования для линейной регрессии проводили на основе приростного анализа, для упорядоченной логит-регрессии – на основе расчета предельных эффектов влияния каждого фактора.

**Результаты.** После обработки дан-

ных анкеты VR-12 по оценке качества здоровья пациентов, госпитализированных 24 месяца назад по поводу вирусной пневмонии, были отдельно рассчитаны индексы физического и психического здоровья: PCS и MCS, соответственно. В табл. 1 представлены результаты эпидемиологического и социологического анализа по респондентам VR-12.

Анализ показателей физического и психического здоровья (индексы PCS и MCS), рассчитанные спустя два года после госпитализации по поводу коронавирусной пневмонии, свидетельствует об относительном благополучии респондентов: просматривается существенное смещение вправо (в сторону высоких оценок качества здоровья) для обоих индексов. Наглядно это видно на гистограммах и бокс-плотах индексов PCS и MCS (рис. 1 и 2 соответственно). Результаты корреляци-

онного анализа ( $n=158$ ) подтвердили согласованность индексов физического и психического здоровья – коэффициент корреляции Спирмена составил  $r=0,75$  ( $p<0,001$ ).

Все ответы на вопросы были согласованы: так, показатели  $\alpha$  Кронбаха, рассчитанные для ответов, формирующих соответственно индексы PCS и MCS, были  $\alpha=0,74$  ( $p<0,001$ ) и  $\alpha=0,69$  ( $p<0,001$ ). Это свидетельствует о надежности получаемых результатов и достоверности выводов, сделанных на основе анализа результатов опроса VR-12.

Корреляционный анализ, проведенный на основе расчёта коэффициентов корреляции Спирмена ( $r$ ) и бессириального коэффициента корреляции ( $r_b$ ) для оценки наличия влияния на значения индексов PCS и MCS демографических и эпидемиологических показателей опрашиваемого, выявил

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика анкетированных пациентов

Непрерывные признаки: медиана ( $me$ ) и межквартильный размах ( $IQR: Q_1 - Q_3$ )		Частотные признаки: абсолютная частота (доля в %)	
Возраст, лет	56,5 (45,75-66,5)	Пол (мужской)	68 (43)
Индекс PCS	75 (51,04-91,67)	Наличие РДС	16 (10,1)
Индекс MCS	74,17 (58,54-85,83)	АГ	54 (34,6)
Индекс массы тела	28,68 (25,57-32,01)	ХСН	13 (8,3)
Рост, м	1,65 (1,6-1,74)	ХПН	9 (5,8)
Вес, кг	80 (70-90)	Инфаркт в анамнезе	4 (2,6)
% поражения легких (по КТ)	40 (28-49)	Инсульт в анамнезе	4 (2,6)
		ХОБЛ	4 (2,6)
Длительность госпитализации, дни	11 (9-13)	Сахарный диабет	28 (18)
		ИВЛ/НИВЛ	0 (0)

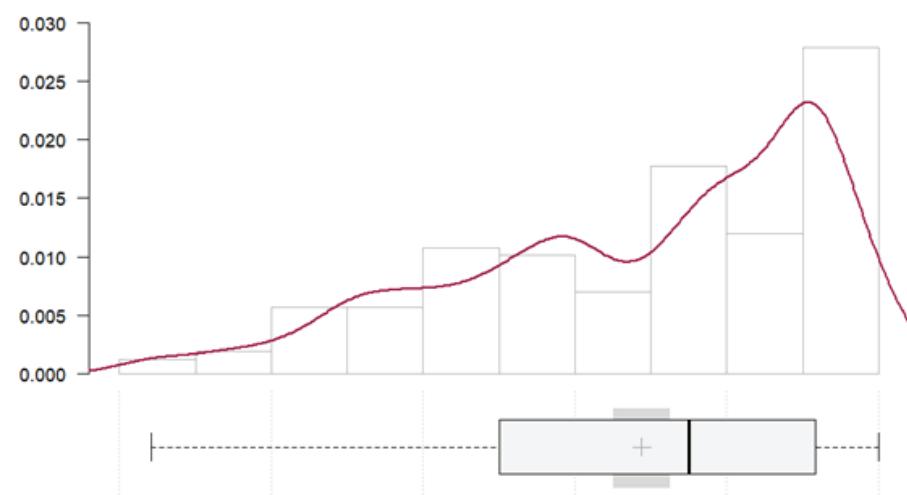


Рис. 1. Гистограмма распределения и бокс-плот индекса физического здоровья PCS по опроснику VR-12

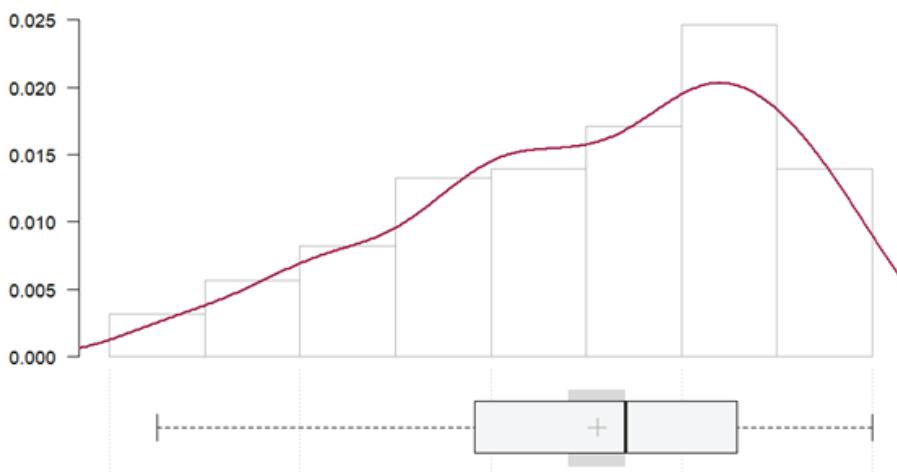


Рис. 2. Гистограмма распределения и бокс-плот индекса ментального здоровья MCS по опроснику VR-12

наличие связи между индексами и возрастом ( $p<0,001$ ), полом ( $p<0,001$ ), наличием артериальной гипертензии ( $p<0,001$ ); между индексом PCS и наличием сахарного диабета ( $p<0,01$ ), между индексом MCS и % поражения легких по КТ ( $p<0,05$ ) (табл. 2).

Для удобной интерпретации воздействия факторов на показатели оценки качества здоровья с учетом их перекрестного влияния были построены многофакторные уравнения линейной регрессии. Так как задачей исследования было провести анализ

как перенесенная вирусная пневмония вследствие инфицирования COVID-19 сказалась на качестве здоровья спустя 2 года, то в качестве основных регрессоров в моделях рассматривали % поражения легких (по КТ) и наличие РДС с поправкой на пол и возраст опрашиваемого. В табл. 3 сведены результаты оценивания для каждого из индексов здоровья в отдельности: коэффициент при регрессоре  $\pm$  стандартная ошибка (SE),  $p$ -уровень отклонения нулевой гипотезы о равенстве коэффициента нулю. Также в табл. 3 приводится

Таблица 2

Значения коэффициентов корреляции Спирмена ( $r$ ) и биссериального коэффициента корреляции ( $r_b$ ) для индексов PCS и MCS,  $p$ -уровень

Индекс	Возраст	ИМТ	% поражения легких	Наличие АГ	Наличие СД	Наличие РДС	Мужской пол
PCS	$r=-0,44$ $p<0,001$	$r=-0,13$ $p=0,125$	$r=-0,08$ $p=0,334$	$r_b=0,56$ $p<0,001$	$r_b=0,31$ $p=0,005$	$r_b=0,09$ $p=0,499$	$r_b=0,60$ $p<0,001$
MCS	$r=-0,33$ $p<0,001$	$r=-0,07$ $p=0,394$	$r=-0,21$ $p=0,041$	$r_b=0,64$ $p<0,001$	$r_b=0,12$ $p=0,124$	$r_b=-0,07$ $p=0,542$	$r_b=0,54$ $p<0,001$

Таблица 3

Результаты оценки линейной регрессии индексов физического (PCS) и психического здоровья (MCS) согласно опроснику VR-12

Фактор влияния	Индекс PCS	Индекс MCS
	Коэффициент регрессии $\pm$ SE, $p$ -уровень	
Возраст	$-0,79 \pm 0,13^{**}, p<0,001$	$-0,49 \pm 0,10^{**}, p<0,001$
Пол (мужской)	$11,48 \pm 3,46^{**}, p<0,001$	$9,51 \pm 2,79^{**}, p<0,001$
РДС (наличие)	$0,91 \pm 5,78, p=0,875$	$-0,08 \pm 4,67, p=0,985$
% поражения легких (КТ)	$-0,11 \pm 0,09, p=0,265$	$-0,15 \pm 0,07^*, p=0,045$
Свободный член общества	$104,39 \pm 8,11^{**}, p<0,001$	$89,32 \pm 6,55^{**}, p<0,001$
$R^2$	0,267	0,207

\*, \*\* - коэффициент статистически значим при  $p<0,05$  и  $p<0,001$  соответственно.

показатель метрики качества оценки уравнения регрессии ( $R^2$ , коэффициент детерминации), который дает информацию о том насколько в долевом отношении выявленные факторы объясняют изменения индексов здоровья.

Проведенный регрессионный анализ показал наличие отрицательного влияния возраста ( $p<0,001$ ) на оценку качества здоровья спустя два года после перенесенной «ковидной» пневмонии: так увеличение возраста респондента на один год по сравнению со средними возрастом (56,5 лет) уменьшает оценку физического здоровья в среднем на 0,8 балла, а оценку психического здоровья – на 0,5 балла. Примечательно, что мужской пол респондента в среднем обеспечивает увеличение балла оценки физического здоровья на 11,5 балла, психического – на 9,5 балла ( $p<0,001$ ). Наличие респираторного дистресс-синдрома во время госпитализации по поводу COVID-19 никак не сказывается на самооценке психического и физического здоровья анкетируемого ( $p>0,2$ ). Степень развития ассоциированной с COVID-19 пневмонии во время госпитализации оказывается только на показателе ментального здоровья ( $p<0,05$ ), где увеличение площади поражения легких на 1% снижает балл MCS в среднем на 0,15 баллов.

Частотный анализ ответов на дополнительные вопросы 8 и 9 опросника VR-12 представлен в табл. 4. Согласно критерию хи-квадрат в распределении ответов на вопросы различий не наблюдалось ( $p>0,1$ ). В подавляющем большинстве анкетируемых ответили, что им стало лучше спустя два года после госпитализации: для физического здоровья – 86%, для психического здоровья – 79,7%. Однако 2,6% анкетируемых отметили существенное ухудшение состояния здоровья.

Проведенное моделирование на основе упорядоченной логистической регрессии ответов на вопросы 8 и 9 опросника VR-12 позволило выявить влияние на вероятность ответа только возраста респондента ( $p<0,001$ ), остальные рассматриваемые факторы (мужской пол, наличие РДС и площади поражения лёгких (%)) влияния не оказывали ( $p>0,15$ ). Результаты оценивания методом максимального правдоподобия коэффициентов упорядоченной регрессии сведены в табл. 5 – коэффициент при регрессоре  $\pm$  стандартная ошибка (SE),  $p$ -уровень отклонения нулевой гипотезы о равенстве коэффициента нулю.

Так как значимое влияние на веро-

Таблица 4

## Распределение ответов на вопросы 8 и 9 опросника VR-12

Ответы	Вопрос 8: Как бы Вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, каким оно было сразу после выписки из ковидного госпиталя?	Вопрос 9: Как бы Вы оценили ваши эмоциональные проблемы сейчас по сравнению с тем, какими они были сразу после выписки из ковидного госпиталя? (например, состояние подавленности или тревоги)	p-уровень
Сейчас гораздо лучше, чем после госпитализации	95 (60,1%)	83 (52,5%)	p=0,174
Немного лучше, чем после госпитализации	41 (25,9%)	43 (27,2%)	p=0,799
На том же уровне	14 (8,9%)	22 (13,9%)	p=0,157
Немного хуже, чем после госпитализации	4 (2,6%)	6 (3,8%)	p=0,521
Гораздо хуже сейчас, чем после госпитализации	4 (2,6%)	4 (2,6%)	p=1,0

ятность выбора определенного ответа на вопросы 8 и 9 имел только возраст респондента, проводили расчет маргинальных (предельных) эффектов только для данного фактора. Увеличение возраста опрашиваемого на 1 год по сравнению со средним возрастом уменьшало вероятность услышать на 8 и 9 вопросы первый вариант ответа на 0,017 и 0,012 пункта соответственно и, напротив, увеличивало вероятность услышать второй вариант ответа на 0,01 и 0,005 пункта, третий вариант – на 0,05 и 0,05 пункта, четвертый вариант – на 0,001 и 0,002 пункта, пятый вариант – на 0,001 и 0,001 пункта соответственно.

Применение нами шкалы VR-12 для оценки качества физического и психического здоровья спустя 24 месяца после госпитализации по поводу COVID-19 показало наличие незначительной разницы между индексом ментального здоровья (MCS) и индексом физического здоровья (PCS) опрашиваемых (74 балла против 75), причем MCS<PCS. Похожие различия с применением этой же шкалы VR-12 были выявлены при проведении другого исследования [17], где из 304 опрошенных участников в период 9 и 26 месяцев после начала заболевания чаще наблюдалась депрессия, посттравматический стресс и усталость, причем эти симптомы проявлялись слабее спустя 26 месяцев, чем после 9 месяцев от начала заболевания. В лонгитюдном исследовании [22], проведенном на основе опросника здоровья (GHQ-12) в период 1 и 2 года после болезни, также отмечается возникновение проблем с психическим и физическим здоровьем у 45 опрошенных, перенесших COVID-19, причем спустя 2 года эти проблемы становятся менее

Таблица 5  
Результаты оценки упорядоченной логистической регрессии ответов на вопросы 8 и 9 согласно опроснику VR-12

Фактор влияния	Ответ на вопрос 8	Ответ на вопрос 9
	Коэффициент регрессии±SE, p-уровень	
Возраст	0,071±0,015*, p<0,001	0,048±0,013*, p<0,001
Пол (мужской)	0,062±0,352, p=0,860	0,056±0,329, p=0,866
РДС (наличие)	-0,049±0,567, p=0,930	0,212±0,491, p=0,666
% поражения легких (КТ)	-0,014±0,010, p=0,164	-0,009±0,008, p=0,342

\* Коэффициент статистически значим при p<0,001.

выраженными. В другом исследовании [26] на основе опроса пациентов, попавших в отделение интенсивной терапии по поводу пневмонии, ассоциированной с COVID-19, согласно шкалам оценки качества здоровья CIS-8, CFQ-14, HSDS через 1 и 2 года было показано, что если физические проблемы со стороны здоровья у опрашиваемых не меняются со временем, то в отношении ментального здоровья ситуация только значимо ухудшается. В целом, шкала VR-12 достаточно успешно применяется для оценки состояния здоровья в постковидный период, позволяя показывать изменения в самооценке состояния здоровья после перенесенной инфекции [16, 17].

Во многих исследованиях, посвященных оценке качества жизни и здоровья в постковидный период, используются инструменты линейной регрессии для оценки влияния различных факторов на скор-балл оценки здоровья, измеренный согласно различным шкалам (VR-12, EQ-VAS, EQ-5D-5L и др.) спустя различные периоды после болезни (3-6-12 и 24 месяца), при этом всегда учитывается поправка на возраст пациента, так как более стар-

шем возрасте при прочих равных условиях самооценка качества здоровья всегда ниже, чем у лиц молодого возраста. Например, в исследовании [10] возраст являлся статистически значимым фактором риска снижения балла оценки качества здоровья, оценённого согласно шкале EQ-5D-3L. В нашем исследовании как при исследовании оценки физического и психического здоровья согласно шкалам PCS и MCS соответственно, так и при исследовании различий в оценке общего состояния спустя 2 года после госпитализации (согласно вопросам 8 и 9), возраст являлся фактором риска ухудшения самооценки собственного здоровья.

В проведённом нами исследовании было выявлено существенное различие в самооценке качества физического и психического здоровья у мужчин и женщин с учетом поправки на возраст спустя два года после перенесенной пневмонии (на 11,5 и 9,5 балла соответственно), ассоциированной с COVID-19. Похожие результаты были получены многими учеными, изучающими влияние COVID-19 на качество здоровья в постковидном периоде. Так, например, в исследовании

Kuryillo T. с соавт. (2023) не обнаружили межполовых различий в физической слабости в течение периода наблюдения от 3 до 6 месяцев после перенесённой инфекции, однако через 6-12 месяцев наблюдения ими были зарегистрированы существенные половые различия в оценке физического здоровья [24]. В частности, авторы отмечали, что именно у женщин наблюдались более серьезные нарушения физического функционирования, включая снижение силы, ходьбу на меньшее расстояния и высокую нервную нагрузку даже через 1 год после госпитализации. В исследовании Huang L. с соавт. (2021) было показано, что применение кортикостероидной терапии, широко применяемой при лечении вирусной пневмонии в первую волну COVID-19, способствовало развитию синдрома усталости или мышечной слабости через 12 месяцев после госпитализации именно у женщин [3]. В российском исследовании, проведенном на основе опроса 84 чел., было выявлено, что симптомы, связанные с ухудшением состояния здоровья спустя 12 месяцев после перенесённого COVID-19, чаще отмечали женщины [1]. Наконец, систематический обзор, проведенный Sylvester S.V. и соавт. в 2022 г., позволил сделать вывод о том, что в целом у пациентов женского пола чаще наблюдался long-COVID-19, т.е. женский пол являлся фактором риска хронической усталости и симптомов нарушения настроения/поведения и других симптомов в постковидный период [23].

Проведенное нами исследование показало, что наличие РДС во время госпитализации не являлось предиктором риска ухудшения оценок ментального и физического здоровья спустя два года после перенесенного COVID-19. Этот результат согласуется с исследованием, проведенным Heubner L. с соавт. (2022), в котором было показано, что несмотря на то, что РДС ассоциировался с госпитальной смертностью, в среднесрочном периоде РДС, имеющий место во время госпитализации, не являлся предиктором летального исхода [7]. При этом авторы показали, что наличие РДС влияло на снижение качества жизни, но данный вывод был сделан на основе обследования больных спустя 1 год после выписки, а не 2 года, как в нашем исследовании. Кроме того, в нашем исследовании не было перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) ни у одного из анкетируемых больных, у которых наблюдался РДС. В приведённом исследовании, напро-

тив, у лиц с РДС в 27% случаев потребовалась не только ИВЛ, но и экстракорпоральная мембранные оксигенация. Примечательно, что в работе Heubner L. и соавт. (2022) процент поражения легких не являлся предиктором низкой оценки физического здоровья (согласно шкале VR-12) спустя 2 года после госпитализации по поводу COVID-19 [7]. Похожие результаты были получены П.В. Гуляевым с соавт. (2022), которые показали, что степень тяжести перенесенного вирусного заболевания не оказывается на физическом состоянии спустя 12 месяцев [1]. При этом нами было получено, что высокий процент поражения легких, напротив, являлся предиктором более низкой самооценки психического здоровья согласно шкале MCS даже спустя 2 года после госпитализации. Возможно, это связано со страхами и тревожностью, возникшими после перенесенного COVID-19 в тяжелой и средне-тяжелой формах, что требует отдельных дополнительных исследований.

**Заключение.** Бремя COVID-19 определяется не только высокой смертностью в период инфицирования, но и серьезностью и длительным сохранением его осложнений. Наш анализ качества жизни показал, что даже по истечении двух лет после перенесенного заболевания у части пациентов сохраняется низкая самооценка состояния своего здоровья. При этом наблюдается существенное различие в самооценке качества физического и психического здоровья у мужчин и женщин с учетом поправки на возраст – показатели качества жизни женщин оказались ниже. Было установлено, что наличие РДС во время госпитализации не является предиктором риска ухудшения оценок ментального и физического здоровья спустя два года после перенесенного COVID-19, в то время как возраст является фактором риска ухудшения самооценки собственного здоровья, а высокий процент поражения легких – более низкой самооценки психического здоровья согласно шкале MCS даже спустя 2 года после госпитализации. Проведенное исследование расширяет представления о траектории выздоровления пациентов с COVID-19 и подчеркивает важность индивидуальных программ восстановления с учетом тяжести перенесенного заболевания, возраста и пола пациентов.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке грантом РНФ 22-18-20123.*

## Литература

- Гуляев П.В., Реснянская С.В., Островская И.В. Выявление постковидного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022. №2. С. 107-125. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-2-107-128  
Gulyaev P.V., Resnyanskaya S.V., Ostrovskaya I. V. Detection of post-coronavirus syndrome in patients who have had a new coronavirus infection // Current problems of health care and medical statistics. 2022. Vol. 2. P. 107-125. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-2-107-128.
- Неврологические проявления лонгковида: клинические аспекты и влияние на качество жизни / В.В. Скворцов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2023. № 4. С. 264-269. DOI: 10.33920/med-01-2304-03.  
Neurological manifestations of long COVID: clinical aspects and impact on quality of life / Skvortsov V.V. [et al.] // Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2023. Vol.4. P. 264-269. DOI: 10.33920/med-01-2304-03.
- 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study / Huang L. [et al.] // Lancet. 2021. Vol. 398(10302). P.747-758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.  
1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study / Huang L. [et al.] // Lancet. 2021. Vol. 398(10302). P.747-758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
- A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus / Soria-Ortiz J.B. [et al.] // Lancet Infect Dis. 2022. Vol. 22(4). P. e102-e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.  
A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus / Soria-Ortiz J.B. [et al.] // Lancet Infect Dis. 2022. Vol. 22(4). P. e102-e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
- COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes / Gómez-Ochoa S.A. [et al.] // Am J Epidemiol. 2021. Vol. 190(1). P.161-175. DOI: 10.1093/aje/kwaa191.  
COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes / Gómez-Ochoa S.A. [et al.] // Am J Epidemiol. 2021. Vol. 190(1). P.161-175. DOI: 10.1093/aje/kwaa191.
- Effect of COVID-19 on Health-Related Quality of Life in Adolescents and Children: A Systematic Review / Nobari H. [et al.] // Int J Environ Res Public Health. 2021. Vol. 18(9). 4563. DOI: 10.3390/ijerph18094563.  
Effect of COVID-19 on Health-Related Quality of Life in Adolescents and Children: A Systematic Review / Nobari H. [et al.] // Int J Environ Res Public Health. 2021. Vol. 18(9). 4563. DOI: 10.3390/ijerph18094563.
- Extreme obesity is a strong predictor for in-hospital mortality and the prevalence of long-COVID in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome / Heubner L. [et al.] // Sci Rep. 2022. Vol. 12(1). 18418. DOI: 10.1038/s41598-022-22107-1.  
Extreme obesity is a strong predictor for in-hospital mortality and the prevalence of long-COVID in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome / Heubner L. [et al.] // Sci Rep. 2022. Vol. 12(1). 18418. DOI: 10.1038/s41598-022-22107-1.
- Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis / Ceban F. [et al.] // Brain Behav Immun. 2022. Vol. 101. P.93-135. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.  
Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis / Ceban F. [et al.] // Brain Behav Immun. 2022. Vol. 101. P.93-135. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.
- Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review / Cabrera Martimbiano A.I. [et al.] // Int J Clin Pract. 2021. Vol. 75(10). e14357. DOI: 10.1111/ijcp.14357.  
Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review / Cabrera Martimbiano A.I. [et al.] // Int J Clin Pract. 2021. Vol. 75(10). e14357. DOI: 10.1111/ijcp.14357.
- Health-related quality of life of COVID-19 two and 12 months after intensive care unit admission / Demoule A. [et al.] // Ann Intensive Care. 2022. Vol. 12(1). 16. DOI: 10.1186/s13613-022-00991-0.  
Health-related quality of life of COVID-19 two and 12 months after intensive care unit admission / Demoule A. [et al.] // Ann Intensive Care. 2022. Vol. 12(1). 16. DOI: 10.1186/s13613-022-00991-0.
- Healthy outcomes of patients with COVID-19 two years after the infection: a prospective cohort study / Li D. [et al.] // Emerg Microbes Infect. 2022. Vol. 11(1). P. 2680-2688. DOI: 10.1089/22221751.2022.2133639.  
Healthy outcomes of patients with COVID-19 two years after the infection: a prospective cohort study / Li D. [et al.] // Emerg Microbes Infect. 2022. Vol. 11(1). P. 2680-2688. DOI: 10.1089/22221751.2022.2133639.
- Improving the response choices on the veterans SF-36 health survey role functioning scales: results from the Veterans Health Study / Kazis L.E. [et al.] // J Ambulatory Care Manage. 2004. Vol. 27(3). P. 263-280. DOI: 10.1097/00004479-200407000-00010.  
Improving the response choices on the veterans SF-36 health survey role functioning scales: results from the Veterans Health Study / Kazis L.E. [et al.] // J Ambulatory Care Manage. 2004. Vol. 27(3). P. 263-280. DOI: 10.1097/00004479-200407000-00010.

13. Insomnia, anxiety, and depression during the COVID-19 pandemic: an international collaborative study / Morin C.M. [et al.] // Sleep Med. 2021. Vol. 87. P. 38-45. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.07.035.
14. Investigation of hs-TnI and sST-2 as Potential Predictors of Long-Term Cardiovascular Risk in Patients with Survived Hospitalization for COVID-19 Pneumonia / Fiedler L. [et al.] // Biomedicines. 2022. Vol. 10(11). 2889. DOI: 10.3390/biomedicines10112889.
15. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus / Raman B. [et al.] // Eur Heart J. 2022. Vol. 43(11). P. 1157-1172. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac031
16. Longitudinal Clinical Features of Post-COVID-19 Patients-Symptoms, Fatigue and Physical Function at 3- and 6-Month Follow-Up / Steinmetz A. [et al.] // J Clin Med. 2023. Vol. 12(12). 3966. DOI: 10.3390/jcm12123966.
17. Longitudinal course and predictors of health-related quality of life, mental health, and fatigue, in non-hospitalized individuals with or without post COVID-19 syndrome / Kirchberger L. [et al.] // Health and Quality of Life Outcomes. 2023. Preprint. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3221088/v1.
18. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 / Xie Y. [et al.] // Nat Med. 2022. Vol. 28(3). P. 583-590. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3.
19. Long-Term Impacts of COVID-19 Pneumonia on Quality of Life: A Single Institutional Pilot Study / Deesomchok A. [et al.] // Healthcare (Basel). 2023. Vol. 11(13). 1963. DOI: 10.3390/healthcare11131963.
20. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review / Stefanou M.I. [et al.] // Ther Adv Chronic Dis. 2022. Vol. 13. 20406223221076890. DOI: 10.1177/20406223221076890.
21. Post COVID Rehabilitation Study and Research (PoCoRe)-Study Design, Characteristics and Evaluation Tools / Steinmetz A. [et al.] // J Clin Med. 2023. Vol. 12(2). 624. DOI: 10.3390/jcm12020624.
22. Quality of Life and Mental Health Status in Recovered COVID-19 Subjects at Two Years after Infection in Taizhou, China: A Longitudinal Cohort Study / Pan J. [et al.] // Brain Sci. 2022. Vol. 12(7). 939. DOI: 10.3390/brainsci12070939.
23. Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: a review / Sylvester S.V. [et al.] // Curr Med Res Opin. 2022. Vol. 38(8). P. 1391-1399. DOI: 10.1080/03007995.2022.2081454
24. Sex-differences in the longitudinal recovery of neuromuscular function in COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome survivors / Lulic-Kurylo T. [et al.] // Front Med (Lausanne). 2023. Vol. 10. 1185479. DOI: 10.3389/fmed.2023.1185479
25. Two-Year Health Outcomes in Hospitalized COVID-19 Survivors in China / Yang X. [et al.] // JAMA Netw Open. 2022. Vol. 5(9). e2231790. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31790.
26. Two-year physical, mental and cognitive outcomes among intensive care unit survivors treated for COVID-19 / Heesakkers H. [et al.] // Intensive Care Med. 2023. Vol. 49(5). P. 597-599. DOI: 10.1007/s00134-023-07038-3.

А.А. Таппахов, Т.Я. Николаева, А.М. Стручков, Т.Е. Попова

## БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ): РЕАЛИИ И ОЖИДАНИЯ

DOI 10.25789/ymj.2023.84.21

УДК 616.89-008.464

Цель исследования - оценить уровень диагностики болезни Альцгеймера (БА) и спрогнозировать вероятное количество пациентов в Республике Саха (Якутия). Для оценки количества пациентов с БА проанализированы отчеты врачей-неврологов РС(Я) и официальные данные по заболеванию, предоставленные Якутским республиканским медицинским информационно-аналитическим центром. Нами выявлено, что в Республике Саха (Якутия) дефицит диагностики БА составляет 99%. Наибольшая численность пациентов с БА прогнозируется в промышленных районах республики (Нерюнгрином, Мирнинском и Алданском), наименьшая - в арктических и северных районах. Определенное нами прогнозируемое количество пациентов в г. Якутске и районах республики может выступать ориентиром при скрининге пациентов на когнитивные нарушения.

**Ключевые слова:** деменция, болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения, память.

The aim of the research: to assess the level of diagnosis of Alzheimer's disease (AD) and predict a probable number of patients in the Republic of Sakha (Yakutia). For estimating the number of patients with AD, reports from neurologists of the Republic of Sakha (Yakutia) and official data on the disease provided by the Yakut Republican Medical Information and Analytical Center were analyzed. We found that in the Republic of Sakha (Yakutia) the shortage of asthma diagnostics is 99%. The largest number of patients with asthma is predicted in the industrial regions of the republic (Neryungri, Mirninsky and Aldansky), the smallest - in the Arctic and northern regions. The predicted number of patients determined by us in the city of Yakutsk and the districts of the Republic can serve as a guideline when screening patients for cognitive impairment.

**Keywords:** dementia, Alzheimer's disease, cognitive impairment, mind.

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся ухудшением когнитивных функций, в первую очередь потерей памяти на недавние события [9]. БА не только является ведущей причиной деменции, но

и приводит к значительной смертности населения. Согласно «Фактам и цифрам о болезни Альцгеймера» за 2023 г., число смертей от БА в США с 2000 до 2019 г. увеличилось на 145,2% и болезнь стала шестой по величине причиной смерти среди пожилых людей в стране [8].

В основе БА лежит более раннее внеклеточное накопление бета-амилоида и более позднее внутриклеточное накопление тау-протеина, причем амилоидные бляшки нарушают межнейронную связь в синапсах, а внутриклеточный тау-протеин блокирует транспорт питательных веществ для нормального функционирования нейрона [3, 11, 21].

**ТАППАХОВ Алексей Алексеевич** – к.м.н., доцент Медицинского института Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова, с.н.с. Центра нейродегенеративных заболеваний ЯНЦ КМП, tappakhov@gmail.com; **НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н., зав. кафедрой МИ СВФУ; **СТРУЧКОВ Артур Магнусович** – студент МИ СВФУ; **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора ЯНЦ КМП.

По мнению ведущих ученых-неврологов, в России имеет место крайне низкая выявляемость болезни Альцгеймера: официально зарегистрировано только 9 тыс. пациентов, в то время как ожидаемое количество пациентов около 1,2 млн чел. [1, 4, 6]. Болезнь выявляется преимущественно только на стадии тяжелой деменции [2].

Возраст является одним из ключевых факторов риска заболевания. В США 5,3% людей в возрасте 65–74 лет, 13,8% в возрасте 75–84 и 34,6% людей старше 85 лет имеют деменцию вследствие БА [17]. Что касается БА с ранним началом, то, по данным крупного мета-анализа, распространенность БА среди лиц 35–64 лет составляет 41,1

на 100 000 населения, причем намного выше в Европе, чем в США (54,1 против 31,8 на 100 000). В возрастной группе 35–39 лет, 40–44 и 45–49 лет распространенность составляет только 0,1 на 100 000 чел, тогда как в группах 50–54; 55–59 и 60–64 года – увеличивается и равняется 1,5; 6,9 и 24,8 на 100 000 чел. соответственно [14].

Вероятно, имеет значение в развитии БА и этническая принадлежность. Так, исследование с 10 342 участниками из США показало, что 18,6% афроамериканцев, 14,0% латиноамериканцев и 10% европеоидных американцев страдали БА [17]. По данным другого исследования, наименьшая распространенность деменции выявляется у японских американцев – 6,3% среди лиц 65 лет и старше [15]. Практически аналогичные данные были получены в ходе 10-летнего наблюдения за 2034 людьми в самой Японии: доля пациентов с деменцией при БА среди лиц 65 лет и старше составила 7,2% [24]. По данным мета-анализа, высокая распространенность БА наблюдается в Китае. Так, среди лиц 65–69 лет БА встречается в 12,7%, а среди лиц 95–99 лет – в 48,2% [13].

Республика Саха (Якутия) – крупнейший субъект на Северо-Востоке Российской Федерации, площадь составляет 3102,2 тыс. км<sup>2</sup>. В 1990 г. население республики составляло 1 111 480 чел., в последующие годы наблюдалась его убыль с минимальной численностью в 2003 г. – 948 636 чел. С 2004 г. отмечается небольшой ежегодный прирост населения и в начале 2023 г. число жителей республики составило 997 565 чел., из них 48,3% – мужчины и 51,7% – женщины. Якутия отличается уникальным многонациональным составом: больше половины населения (55,3%) составляют якуты, 32,6% – русские, оставшуюся долю (12,1%) образуют эвенки, эвены, киргизы, украинцы и другие национальности. Что касается возрастной структуры, то за последние 20 лет доля пожилых лиц (60 лет и старше) увеличилась в 1,86 раза (с 8,3 до 15,5%) (рис. 1) [7].

**Цель исследования** – оценить уровень диагностики болезни Альцгеймера и спрогнозировать вероятное количество пациентов в Республике Саха (Якутия).

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на базе кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова и лаборатории нейродегенеративных заболеваний Якутско-

го научного центра комплексных медицинских проблем. Для оценки количества пациентов с БА проанализированы отчеты врачей-неврологов РС(Я) за 2022 г. и официальные данные по заболеванию, предоставленные Якутским республиканским медицинским информационно-аналитическим центром (ЯРМИАЦ). Для прогнозирования количества пациентов в г. Якутске и районах РС(Я) на каждую возрастную группу населения рассчитаны максимальные и минимальные доли лиц, которые потенциально могут страдать БА. Возрастные группы населения сформированы из открытых данных Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия) [7]. Исходя из различных эпидемиологических исследований [13, 15, 17], определены три сценария прогноза: «китайский», «японский» и «американский».

**Результаты исследования.** По официальным данным ЯРМИАЦ за 2022 год, в РС(Я) зарегистрировано 45 пациентов с диагнозом БА, из которых 36 (80%) чел. проживают в г. Якутске, остальные в центральных районах и в вилюйской группе районов. В арктических районах зарегистрирован только 1 пациент в Абыйском районе.

Результаты анализа отчетов врачей-неврологов кардинально отличаются от данных ЯРМИАЦ. Так, соглас-

но отчетам неврологов за 2022 г., на диспансерном учете с диагнозом БА состоят только 7 чел.: 3 пациента в г. Якутске, 2 в Таттинском районе и по 1 пациенту в Верхневилюйском и Нюрбинском районах.

Прогноз числа пациентов с БА среди лиц 65 лет и старше в г. Якутске и районах Республики Саха (Якутия) представлен в табл. 1.

Исходя из табл. 1, минимальное количество пациентов с БА в РС(Я) должно составлять 4 166,4 чел. и наблюдаваться при «китайском» сценарии, а максимальное – 8 428,5 чел. – при «американском» сценарии. Наибольшее количество пациентов прогнозируется в промышленных районах республики: Нерюнгринском (302,0–671,1 чел.), Мирнинском (196,2–429,6 чел.) и Алданском (173,3–365,9 чел.). В центральных (Хангаласский, Намский, Горный) и заречных районах (Усть-Алданский, Чурапчинский, Таттинский, Амгинский, Усть-Майский) прогнозируемое количество пациентов с БА колеблется от 45,8 до 249,9 чел., в вилюйской группе районов (Вилюйский, Верхневилюйский, Нюрбинский, Сунтарский) – от 74,5 до 167,6 чел. Наименьшее количество пациентов с БА прогнозируется в арктических и северных районах, в особенности в Эвенко-Бытантайском (6,9–11,1 чел.) и Анабарском (4,8–10,5 чел.) (рис. 2).

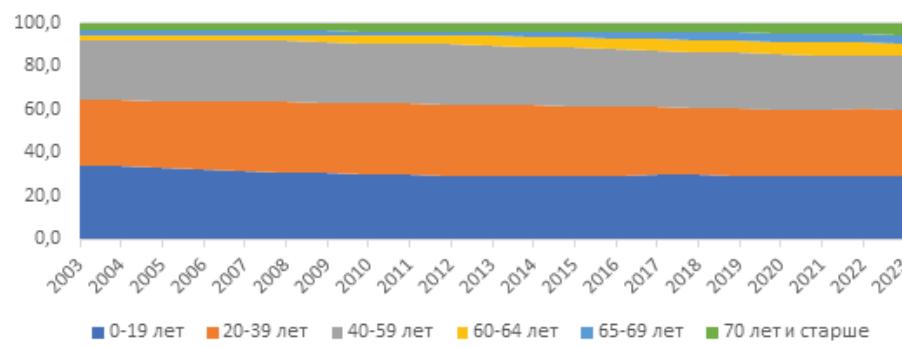
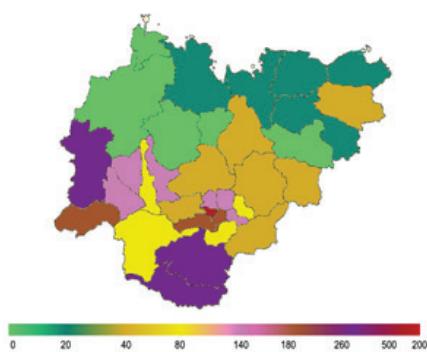


Рис. 1. Возрастная структура населения Республики Саха (Якутия) с 2003 по 2023 г.

Таблица 1

Прогнозируемая численность пациентов с болезнью Альцгеймера в Республике Саха (Якутия) среди лиц 65 лет и старше

	Сценарий		
	«китайский»	«японский»	«американский»
Население РС(Я), чел.	992 115		
Население РС(Я) в возрасте 65 лет и старше, чел. (%)	94 470 (9,52%)		
Прогнозируемое количество пациентов в РС(Я), чел.	4 166,4	5 951,6	8 428,5
Прогнозируемое количество пациентов в г. Якутске, чел.	1 499,4	1 947,1	2 908



**Рис. 2.** Карта прогнозируемого количества пациентов с болезнью Альцгеймера в г. Якутске и районах Республики Саха (Якутия), чел.

**Обсуждение.** По результатам нашего исследования следует, что имеет место чрезвычайно высокий уровень гиподиагностики БА в Республике Саха (Якутия). Дефицит диагностики составляет 99%! Причиной низкой диагностики в РС(Я), по нашему мнению, могут выступать:

- 1) несвоевременное обращение за медицинской помощью на ранних стадиях БА;
- 2) недостаточная осведомленность врачей первичного звена о ранних проявлениях БА;
- 3) неправильное понимание деменции только как полной функциональной зависимости от окружающих (по факту, тяжелая степень деменции);
- 4) отсутствие маршрутизации пациентов с БА;
- 5) отсутствие доступных в клинической практике высокочувствительных биомаркеров.

Население Республики Саха (Якутия) неоднородно по возрастным группам, что, безусловно, влияет на количество пациентов с болезнью Альцгеймера в разных районах. Так, в 2022 г. в республике доля населения в возрасте

60 лет и старше составила 15,5% (среди женщин 18,4, среди мужчин 12,4%). В шести северных районах доля лиц данного возраста меньше 10% (Оленекский 6,8%, Анабарский 6,8, Эвенко-Бытантайский 7,4, Булунский 8,7, Жиганский 9,0, Момский 9,3%). В трех же районах наблюдается наибольшая доля лиц в возрасте 60 лет и старше (> 20%): Верхнеколымский 20,3%, Таттинский 20,6, Усть-Майский 20,8%. Доля женщин пожилого возраста была выше доли мужчин соответствующей группы в среднем на 6,0%, наибольшая разница выявлена в Алданском (на 8,6%) и Хангаласском (на 8,0%) районах, наименьшая разница – в Анабарском районе (на 0,5%).

Деменция при болезни Альцгеймера не развивается остро и на своем становлении преодолевает этап умеренных когнитивных нарушений (УКН). По данным систематического обзора, коэффициент конверсии БА при УКН колеблется от 10,6% до 37,8% в течение 5 лет [20]. Важность выявления УКН диктуется тем, что на этой стадии когнитивных нарушений у 53,4% может быть улучшение познавательных функций, хотя для амнестического типа УКН доля пациентов с улучшением составляет только 6,3% [16]. УКН выявляются у 6,7% населения в возрасте 60-64 лет, эта цифра увеличивается и в группе 80-84 года достигает 14,8% [18]. В табл. 2 представлена характеристика пациентов с разной степенью когнитивного снижения при БА [8].

Из числа выявленных генов наибольшее влияние на развитие БА оказывает ген *APOE4*. Белок *APOE4* участвует в транспорте холестерина. Наибольший риск наблюдается у пациентов с генотипом  $\epsilon 4/\epsilon 4$  (выше в 8-12 раз), тогда как генотип  $\epsilon 2/\epsilon 2$  ассоциирован со снижением риска, а генотип

$\epsilon 3/\epsilon 3$  оказывает нейтральное влияние [10]. По данным крупного мета-анализа, в который были включены исследования 1985-2010 гг., распределение гетеро- и гомозиготного носительства  $\epsilon 4$  гена *APOE4* у пациентов с БА отличается в зависимости от географического расположения. Наименьшая распространенность носительства выявлена в странах Азии (гетерозиготы  $\epsilon 4$  – 41,9%, гомозиготы  $\epsilon 4/\epsilon 4$  – 7,7%) и Южной Европы (гетерозиготы  $\epsilon 4$  – 40,5%, гомозиготы  $\epsilon 4/\epsilon 4$  – 4,6%); наоборот, в Северной Европе пациентов с носительством было наибольшее количество (гетерозиготы  $\epsilon 4$  – 61,3%, гомозиготы  $\epsilon 4/\epsilon 4$  – 14,1%) [19].

Несмотря на наследственную отягощенность, в развитии БА играют роль модифицируемые факторы риска. В исследовании с участием более 22 000 чел. было показано, что когнитивные способности людей в возрасте 40-79 лет без факторов риска развития деменции аналогичны когнитивным способностям людей на 10-20 лет моложе, но с наличием факторов риска [22]. Установлено, что высокий уровень образования снижает относительный шанс развития БА (ОШ = 0,64, ДИ = 0,56-0,74), а также отсрочивает время развития когнитивных нарушений (ОШ = 0,76, ДИ = 0,67-0,85) [12]. Это объясняется более высоким уровнем когнитивного резерва у людей, чей труд связан с непрерывным образованием и интеллектуальной деятельностью [5].

Одним из протективных эффектов у коренного населения Республики Саха (Якутия) может выступать билингвизм. В Китае влияние билингвизма на БА изучалось у монолингвов кантонского и мандаринского языков, а также у билингвов. Ученые установили, что билингвы имеют более позднее начало БА (70,93 года против 63,9 и 63,4 года) и исходно высокий уровень MMSE

**Таблица 2**

**Характеристика когнитивного снижения при болезни Альцгеймера**

УКН в рамках болезни Альцгеймера	Имеются биомаркеры болезни Альцгеймера и малозаметные проблемы с памятью, речью и мышлением. Эти нарушения заметны для пациента, членов семьи, друзей, но не для окружающих и не мешают выполнять повседневную активность
Легкая степень деменции	Люди способны функционировать независимо во многих областях, но требуется помочь в некоторых видах деятельности (в особенности, в управлении финансами и оплате счетов). Пациенты еще могут самостоятельно водить машину, работать и заниматься любимым делом.
Умеренная степень деменции	Люди испытывают еще большие проблемы с памятью, речью, могут быть эпизоды дезориентации, сложно выполнять многоэтапные задачи (купание, одевание). Временами может быть недержание мочи, могут начаться изменения личности и поведения, включая подозрительность и ажитацию. Могут быть проблемы с узнаванием близких.
Тяжелая степень деменции	Пациенты практически полностью утрачивают способность к общению, требуют круглосуточного наблюдения, чаще прикованы к постели. Возможны такие осложнения, как тромбозы, кожные инфекции, сепсис, дисфагия, аспирационная пневмония

(16,43 балла против 12,25 и 15,75 балла) [23].

**Заключение.** Таким образом, БА является одной из ведущих медико-социальных проблем современного мира. На данном этапе в Республике Саха (Якутия) требуется улучшение диагностики заболевания для своевременного начала симптоматической терапии. Определенное нами прогнозируемое количество пациентов в г. Якутске и районах республики может выступать ориентиром при скрининге пациентов на когнитивные нарушения.

*Работа выполнена без финансовой поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать*

## Литература

1. Васенина Е.Е., Левин О.С. Особенности клинической картины и лечения умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2015. – №. 115 (Спец. вып. 6). – С. 17-25.
2. Vasenina E.E., Levin O.S. Features of the clinical picture and treatment of moderate and severe Alzheimer's disease // S.S. Korsako Journal of Neurology and Psychiatry. – 2015. – Vol. 115 (Special Issue 6). – P. 17-25. DOI:10.17116/jneuro20151156217-25
3. Гаврилова С.И. Предементная стадия болезни Альцгеймера: современные подходы к диагностике и фармакотерапии // Доктор.ру. – 2017. – № 8(137). – С. 44-49. Gavrilova S.I. Pre-demential stage of Alzheimer's disease: modern approaches to diagnosis and pharmacotherapy // Doctor.ru. – 2017. – Vol. 8(137). – P. 44-49.
4. Глимфатическая система мозга и ее роль в патогенезе болезни Альцгеймера/ Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю. [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2019. – №1(65). – С. 230-236.
5. The glymphatic system of the brain and its role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu., [et al] // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2019. – Vol. 1(65). – P. 230-236.
6. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – №11. – С. 52-60.
7. Koberskaya N.N. Alzheimer's disease // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2019. Vol. 11. P. 52-60. DOI:10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60.
8. Коберская Н.Н., Табеева Г.Р. Современная концепция когнитивного резерва // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. №11(1). С. 96-102.
9. Koberskaya N.N., Tabeeva G.R. Modern concept of cognitive reserve // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2019. Vol. 11(1). P. 96-102. DOI:10.14412/2074-2711-2019-1-96-102
10. Парфенов В.А. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера // Медицинский совет. 2015. №5. С. 28-33.
11. Parfenov V.A. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease // Medical Council. 2015. Vol. 5. P. 28-33.
12. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия). <https://14.rosstat.gov.ru/> [дата обращения: 11.10.2023]
13. Federal State Statistics Service for the Republic of Sakha (Yakutia).
14. 2023 Alzheimer's disease facts and figures // Alzheimer's Dement. – 2023. – Vol. 19(4). P. 1598-1695. DOI:10.1002/alz.13016
15. Abeysinghe A., Deshapriya R., Udawatte C. Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions. Life Sci. 2020; 256:117996. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117996
16. Eratne D., Loi S.M., Farrand S., [et al.] Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. Australas Psychiatry. 2018; 26(4): 347-357. DOI:10.1177/1039856218762308
17. Hanseeuw B.J., Betensky R.A., Jacobs H.I.L., [et al.] Association of Amyloid and Tau With Cognition in Preclinical Alzheimer Disease: A Longitudinal Study. // JAMA Neurol. 2019; 76(8): 915-924. DOI:10.1001/jamaneurol.2019.1424
18. Andrews S.J., Fulton-Howard B., O'Reilly P. [et al.] Causal Associations Between Modifiable Risk Factors and the Alzheimer's Phenome. Ann Neurol. 2021; 89(1): 54-65. DOI:10.1002/ana.25918
19. Chan K.Y., Wu J.J., Liu L., [et al.] Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: A systematic review and analysis. Lancet. 2013; 381(9882): 2016-2023. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60221-4
20. Hendriks S., Peetoom K., Bakker C., [et al.] Global Prevalence of Young-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2021; 78(9): 1080-1090. DOI:10.1001/jamaneurol.2021.2161
21. Mehta K.M., Yeo G.W. Systematic review of dementia prevalence and incidence in United States race/ethnic populations. Alzheimers Dement. 2017; 13(1): 72-83. DOI:10.1016/j.jalz.2016.06.2360
22. Ganguli M., Snitz BE., Saxton JA., [et al.] Outcomes of Mild Cognitive Impairment by Definition. Arch Neurol. 2011; 68(6): 761-767. DOI:10.1001/archneurol.2011.101
23. Rajan K.B., Weuve J., Barnes L.L., [et al.] Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020–2060). Alzheimer's Dement. 2021; 17(12): 1966-1975. DOI:10.1002/alz.12362
24. Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J., [et al.] Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment report of the guideline development, dissemination, and implementation. Neurology. 2018; 90(3): 126-135. DOI:10.1212/WNL.0000000000004826
25. Ward A., Crean S., Mercaldi C.J., [et al.] Prevalence of Apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE e4/e4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology. 2012; 38(1): 1-17. DOI:10.1159/000334607
26. Ward A., Tardif S., Dye C., [et al.] Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. // Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2013; 3(1): 320-332. DOI:10.1159/000354370
27. Xie L., Kang H., Xu Q., [et al.] Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. Science. 2013; 342(6156): 373-377. DOI:10.1126/science.1241224
28. LaPlume A.A., McKitton L., Levine B., [et al.] The adverse effect of modifiable dementia risk factors on cognition amplifies across the adult lifespan. Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit. 2022; 14(1): 1-8. DOI:10.1002/dad2.12337
29. Zheng Y., Wu Q., Su F., [et al.] The protective effect of Cantonese. Mandarin bilingualism on the onset of Alzheimer disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2018; 45(3-4): 210-219. DOI:10.1159/000488485
30. Ohara T., Hata J., Yoshida D., [et al.] Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. Neurology. 2017; 88(20): 1925-1932. DOI:10.1212/WNL.000000000003932

В.Г. Игнатьев, Л.А. Кривошапкина, Т.С. Дягилева,  
И.А. Холтосунов, И.Л. Саввина

## ЭКСТРЕННАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.22

УДК 616-01/-099:619.9:66-053.34

В данной работе использованы материалы колопротологического отделения РБ2-ЦЭМП за последние пять лет (2018-2022 гг.). Проведен анализ диагностики и лечения больных с осложненным колоректальным раком, поступивших по экстренным показаниям. По экстренным показаниям прооперированы 90% больных. После экстренных оперативных вмешательств летальность составила 20,2%.

**Ключевые слова:** новообразования, толстая кишка, колоректальный рак, хирургическое лечение.

The materials of the coloproctology department of RB2-CEMP for the last five years (2018-2022) were used. An analysis of the diagnosis and treatment of patients with complicated colorectal cancer who were admitted for emergency indications was carried out. According to emergency indications, 90% of patients underwent surgery. After emergency surgical interventions, the mortality rate was 20.2%.

**Keywords:** neoplasms, colon, colorectal cancer, surgical treatment.

**Введение.** Оказание экстренной хирургической помощи в Республике Саха (Якутия) имеет свои особенности, связанные с огромной территорией, малонаселенными пунктами, транспортной схемой и погодными условиями [4]. Среди экстренных хирургических больных имеется определенное количество пациентов с осложненным колоректальным раком, которые поступают экстренно в хирургические отделения ЦРБ, а также в колопротологическое отделение Республиканской больницы №2-Центра экстренной медицинской помощи (РБ 2-ЦЭМП) в г. Якутске. Специализированную онкологическую помощь в республике оказывает ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер» (ЯРОД).

По литературным данным [3], колоректальный рак занимает 3-е место в структуре онкологической заболеваемости в развитых странах после рака легкого и рака желудка, составляет 4-6% в общей совокупности онкопатологии. По данным ЯРОД, в Республике Саха (Якутия) за последние 10 лет наблюдается рост уровня первичной

заболеваемости злокачественными новообразованиями на 13,4%, в 2021 г. в республике впервые в жизни выявлено 2506 случаев злокачественных новообразований. Установлено, что возраст пациентов с впервые выявленным раком ободочной кишки преимущественно старше 50 лет, женщины болеют в 1,5 раза чаще, чем мужчины [6]. Согласно клиническим рекомендациям рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела среди других злокачественных опухолей занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности, в 2019 г. в России зарегистрировано 45277 новых случаев рака ободочной кишки, 23593 пациента умерли от этого заболевания [5]. По данным Л.Н. Афанасьевой и соавт. [3], в Республике Саха Якутия в 2019 г. заболеваемость раком ободочной кишки составляла 14,0 на 100 тыс. населения, раком ректосигмоидного отдела и прямой кишки - 12,2 на 100 тыс. населения. Смертность от рака ободочной кишки составляла 5,3 случая на 100 тыс. населения, рака ректосигмоидного отдела и прямой кишки - 3,0 на 100 тыс. населения. Основной проблемой при колоректальном раке является возникновение у 8-30% пациентов различных осложнений, в первую очередь стеноза, проявляющегося острой обтурационной толстокишечной непроходимостью, кровотечением и перфорацией [8]. Летальность при этих осложнениях составляет от 7,6 до 55,5% [1, 2].

**Материалы и методы.** С 2018 по 2022 г. в колопротологическом отделении РБ2-ЦЭМП прошли оперативное лечение в экстренном порядке 399 пациентов со злокачественными ново-

образованиями колоректальной области: в 2018 г. - 103 пациента, 2019 г. - 85, 2020 г. - 59 пациентов, 2021 г. - 51 и 2022 г. - 101 пациент. Отмечается снижение количества пациентов в 2019 и 2020 гг., во время пандемии COVID-19. При разделении по полу в процентном соотношении женщин больше, чем мужчин: от 4 % в 2022 г. до 12% в 2020 г. При распределении по возрасту наибольшее количество пациентов приходится на возраст старше 60 лет. Лица пожилого и старческого возраста имели сопутствующую коморбидную патологию, что определяло тяжесть состояния в послеоперационном периоде. По национальному составу отмечается 53% коренного и 47% приезжего населения.

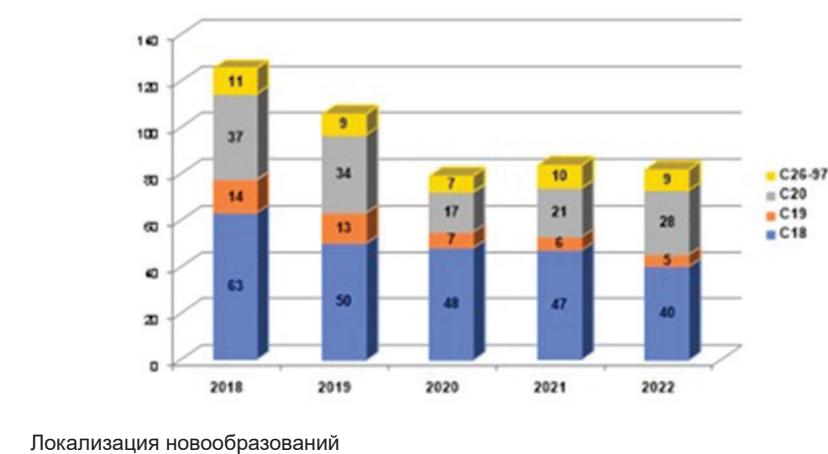
Всем больным при поступлении проводилось обследование в приемном отделении: осмотр специалистов со сбором анамнеза, общие и биохимические анализы, УЗИ органов брюшной полости, обзорная рентгенография брюшной полости, КТ- и МРТ-исследования по показаниям. После установки диагноза и показания к экстренному хирургическому лечению проводилась предоперационная подготовка, некоторым больным в условиях реанимационного отделения. Тактика хирурга уточнялась на операционном столе после лапаротомии и ревизии органов брюшной полости.

**Результаты и обсуждение.** В результате запущенности заболевания 399 (100%) пациентов госпитализированы в РБ2-ЦЭМП в экстренном порядке с осложненными формами колоректального рака. По особенностям кодирования заболевания толстой и прямой кишки в МКБ-10 (Международной

**ИГНАТЬЕВ Виктор Георгиевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, ignat\_prof@mail.ru; **КРИВОШАПКИНА Лена Александровна** – хирург-колопротолог РБ №2-ЦЭМП, Якутск, lena.krivoshapkina@mail.ru; **ДЯГИЛЕВА Татьяна Семеновна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ, dtc\_mi@mail.ru; **ХОЛТОСУНОВ Иван Афанасьевич** – хирург-колопротолог РБ №2-ЦЭМП, holtosunov.ivan@mail.ru; **САВВИНА Ирина Львовна** – к.пед.н., доцент Ин-та зарубежной филологии и регионоведения СВФУ им. М.К. Аммосова, sil26@list.ru.

статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем) пациенты разделялись на следующие группы (рисунок): С18 - злокачественные новообразования толстой кишки, С19 - злокачественные новообразования ректосигмоидного отдела, С20 - злокачественные новообразования прямой кишки, С26-97 - другие злокачественные новообразования. Из 399 пациентов, обратившихся в приемное отделение РБ2-ЦЭМП и госпитализированных в колопротологическое отделение по экстренным показаниям, с первично установленным диагнозом рак были 307 (61,5%) больных: в 2018 г. – 78 (75%), 2019 г. – 70 (82%), 2020 г. – 51 (86%), 2021 г. – 40 (78%) и 2022 г. – 78 (77%) больных (табл. 1).

По нашим данным, наиболее частым осложнением рака толстой кишки являлась обтурационная кишечная непроходимость: в 2018 г. – 61 (59%), 2019 г. – 51 (61%) случай, 2020 г. – 43 (73%), 2021 г. – 32 (57%) и 2022 г. – 60 (59%) случаев. На втором месте среди осложнений злокачественных новообразований толстой и прямой кишки стоит кровотечение, обусловленное распадом опухоли с аррозией сосудов: в 2018 г. – 19 (18%), 2019 г. – 13 (15%), 2020 г. – 7 (12%), 2021 г. – 2 (9%) и 2022 г. – 12 (12%) пациентов; далее идут воспалительные осложнения



Локализация новообразований

Таблица 1

**Распределение пациентов с ЗНО, экстренно госпитализированных в колопротологическое отделение РБ2-ЦЭМП по экстренным показаниям, по годам**

Год	Всего пациентов	Первичные		Состоят на учете в ЯРОД	
		абс.	%	абс.	%
2018	104	78	75	26	25
2019	85	70	82	15	18
2020	59	51	86	8	14
2021	51	40	78	11	22
2022	101	78	78	23	23

Таблица 2

**Распределение операций по видам, п(%)**

Год	Всего операций	Гемиколэктомия справа	Гемиколэктомия слева	Резекция сигмы	Резекция прямой кишки	Превентивные колостомы	Прочие
2018	103 (100)	17 (16,5)	21 (20)	23 (22)	7 (7)	17 (16)	17 (16)
2019	85 (100)	18 (21)	11 (13)	19 (22)	4 (5)	19 (22)	14 (16)
2020	59 (100)	14 (24)	7 (12)	19 (32)	2 (3)	13 (22)	4 (7)
2021	51 (100)	17 (33)	10 (20)	16 (31)	3 (6)	3 (6)	2 (4)
2022	102 (100)	24 (23)	21 (20)	24 (23)	7 (7)	12 (12,3)	15 (15)

(перфорации, абсцессы, перитониты): в 2018 г. – 10 (10%), 2019 г. – 8 (9%), 2020 г. – 3 (5%), 2021 г. – 12 (9%) и 2022 г. – 11 (11%), при данном осложнении отмечается самая высокая летальность.

В настоящее время при лечении рака ободочной кишки, особенно при экстренном поступлении больных, хирургическое вмешательство остается методом выбора, проведенное оперативное вмешательство должно не только соответствовать всем онкологическим принципам выполнения операции, но и не снижать качество жизни пациента [7, 8]. Госпитализированным пациентам проведены следующие оперативные вмешательства в экстренном порядке: гемиколэктомия

Таблица 3

**Гистологическая верификация осложненного колоректального рака**

Год	Всего	Высокодифференц. аденокарцинома	Умеренодифференц. аденокарцинома	Низкодифференц. аденокарцинома	ГИСТ опухоль	Несспецифическая Т-клеточная лимфома	Перстевидно-клеточный рак	Муцинозная аденокарцинома	Плоскоклеточный рак
2018	103	14 (14%)	85 (82%)	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)			
2019	85	9 (10%)	71 (83%)	4 (5%)			1 (1%)		
2020	59	7 (12%)	49 (83%)	3 (4%)				1 (1%)	
2021	51	5 (10%)	43 (84%)	1 (2%)				1 (2%)	1 (2%)
2022	101	21 (21%)	69 (68%)	5 (5%)				3 (3%)	3 (3%)

справа – 90 (22,5%), гемиколэктомия слева – 70 (17,5%), операция по типу Гартмана и резекция сигмовидной кишки – 101 (25,3%), выведение превентивной ileostомы или колостомы – 64 (16,0%), резекция прямой кишки – 23 (5,7%) и прочие операции (вскрытие абсцессов, парапроктитов – 51 (13,0%)) (табл. 2).

При гистологической верификации осложненного кольоректального рака на первом месте стоит умеренно-дифференцированная аденокарцинома – 317 (79,4%), на втором высокодифференцированная аденокарцинома – 56 (14,0%), далее низкодифференцированная аденокарцинома – 15 (3,75%) мукинозная аденокарцинома – 5 (1,2%) и плоскоклеточный рак встречались в 4 (0,7%) случаях. И по 1 (0,2%) выявлены ГИСТ опухоль, Т-клеточная лимфома и перстевидноклеточный рак (табл. 3).

Летальность при осложненном кольоректальном раке составила в 2018 г. 16 (15,5%), 2019 г. – 10 (11,7%), 2020 г. – 15 (25,4%), 2021 г. – 14 (27,4%) и 2022 г. – 22 (21,3%). За пять лет летальность в среднем составила 20,2%.

**Заключение.** Проблема осложненного кольоректального рака и в настоящее время остается актуальной и требует особого внимания. В Республике Саха (Якутия) экстренная помощь больным с кольоректальным раком оказывается в хирургических отделениях ЦРБ и отделении кольопроктологии РБ2-ЦЭМП, куда доставляются больные из г. Якутска и пригородных поселков, а также после проведения телемедицинской консультации и из районов республики по санитарной

авиации. По результатам проведенного исследования у 307 (76,9%) больных установлен недиагностированный ранее кольоректальный рак с осложнениями. Необходимо отметить, что осложнения, обусловленные опухолевым ростом, могут возникнуть и при подтвержденном ранее диагнозе. Так, 83 (20,8%) пациента состояли на учете в ЯРОД. Все больные прооперированы по экстренным показаниям после проведения предоперационной подготовки хирургическая тактика уточнялась интраоперационно. Радикальное удаление опухоли при экстренных операциях проведено у 261 (65,4%) больного. Среди больных кольоректальным раком, оперированных по экстренным показаниям, летальность составила 20,2%.

## Литература

1. Денисенко В.Л., Гайн Ю.М. Осложнения кольоректального рака: проблемы и перспективы // Новости хирургии. 2011. Т. 19, №1. С.103-111.
- Denisenko V.L., Gain Y.M. Complications of colorectal cancer: problems and prospects // News of surgery. 2011. Vol. 19, No.1. P.103-111.
2. Жарникова Т.Н. Осложненный кольоректальный рак:монография / науч. ред. М.И. Томский. Якутск: Издательский дом СВФУ, 2013.176 с.
- Zharnikova T.N. Complicated colorectal cancer:monograph / scientific ed. by M.I. Tomsky. Yakutsk: NEFU Publishing House, 2013.176 p.
3. Злокачественные новообразования в Республике Саха (Якутия): геоинформационный атлас / Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова [и др.]; Л.Н. Афанасьева, Т.М.Климова, П.В. Никифоров [и др.]. Якутск: Дани-Алмас, 2022. 272 с.
- Malignant neoplasms in the Republic of Sakha (Yakutia): Geoinformation atlas / Northeastern (Yakutia): Geoinformation atlas / Northeastern
- Federal University named after M.K. Ammosov [et al.]; L.N. Afanasyeva, T.M.Klimova, P.V. Niki forov [et al.]. Yakutsk: Dani-Almas, 2022. 272 p.
4. Игнатьев В.Г. Санитарная авиация Республики Саха (Якутия) (организационно-функциональная структура и принципы оказания экстренной хирургической помощи за период 1993-2005 гг.) / В.Г. Игнатьев, Б.В. Андреев, В.М. Михайлова. Якутск: Издательский дом СВФУ, 2016. 128 с.
- Ignatiev V.G. Sanitary aviation of the Republic of Sakha (Yakutia) (organizational and functional structure and principles of emergency surgical care for the period 1993-2005) / V.G. Ignatiev, B.V. Andreev, V.M. Mikhailova. Yakutsk: NEFU Publishing House, 2016. 128 p.
5. Клинические рекомендации. Злокачественные новообразования ободочной кишки. 2022-2024 гг. / Утверждены Минздравом РФ 12.12.2022.
- Clinical recommendations. Malignant neoplasms of the colon. 2022-2024 / Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 12.12.2022.
6. Рак ободочной кишки диагностика и лечение: методическое пособие / А.А. Захаренко, В.А. Рыбальченко, М.А. Беляев [и др.]. СПб: РИЦ ПСПБГМУ, 2018. 24 с.
- Colon cancer diagnosis and treatment: a methodological guide / A.A. Zakharenko, V.A. Ryb alchenko, M.A. Belyaev [et al.]. St. Petersburg: RIC PSBGMU, 2018. 24 p.
7. Шабунин А.В., Богателия З.А. Алгоритм хирургической помощи при кольоректальном раке // Кольопроктология. 2019. Т. 18, №1(67). С. 66-73.
- Shabunin A.V., Bogatelia Z.A. Algorithm of surgical care for colorectal cancer // Coloproctology. 2019. Vol. 18, No. 1(67). P. 66-73.
8. Щаева С.Н., Эфрон А.Г. Результаты экстренных резекционных вмешательств, выполненных по поводу осложненного кольоректального рака у пациентов старших возрастных групп // Кольопроктология. 2019. Т. 18, №1(67). С. 82-88.
- Shchaeva S.N., Efron A.G. The results of emergency resection interventions performed for complicated colorectal cancer in patients of older age groups // Coloproctology. 2019. Vol. 18, No. 1(67). P. 82-88.

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.23

УДК 575.224.22

**АМИНОДОВА Изабелла Петровна** – к.м.н., н.с. Нац. НИИ общ. здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, доцент Ивановского ГМУ, aminodovi@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0017-283>; **ВАСИЛЬЕВА Татьяна Павловна** – д.м.н., проф. Нац. НИИ общ. здоровья им. Н.А. Семашко, vasileva\_tp@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4831-1783>; **РУССКИХ Сергей Валерьевич** – к.м.н., в.н.с. Нац. НИИ общ. здоровья им. Н.А. Семашко, приглаш. препод. Нац. иссл. ун-та «Высшая школа экономики», Москва, russkikh1@mail.ru, РИНЦ SPIN-код: 4853-7625, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3292-1424>; **АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна** – к.м.н., доцент СВФУ им. М.К. Аммосова, lenanik2007@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-5125>; **ВАСИЛЬЕВ Михаил Дмитриевич** – к.м.н., н.с. Нац. НИИ им. Н.А. Семашко, vasilev.m.d@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1646-7345>.

**И.П. Аминодова, Т.П. Васильева, С.В. Русских, Л.Н. Афанасьева, М.Д. Васильев**

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И ЕЕ ТЕНДЕНЦИИ В ПОПУЛЯЦИИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА НА ТЕРРИТОРИАЛЬНОМ УРОВНЕ

Проведенное авторами исследование направлено на получение на территориальном уровне новых теоретических данных о рисках злокачественных новообразований женской половой системы, связанных с разным соотношением факторов риска. На первом этапе исследования осуществлен сбор информации о факторах риска возникновения онкологических злокачественных заболеваний из отечественных и зарубежных источников литературы. На втором этапе получены данные о частоте факторов онкориска, входящих в группу «Социально-гигиенические факторы», за 1995-2020 гг.

Полученные данные подтверждают взаимосвязь социально-гигиенических факторов риска с показателями заболеваемости злокачественными заболеваниями органов репродуктивной системы у женщин и позволяют рекомендовать к включению в комплекс показателей для оценки рисковой отягощенности территории такие факторы риска, как курение матери, поздняя первая беременность и возраст беременной старше 40 лет, раннее начало половой жизни, большое число половых партнеров.

**Ключевые слова:** общественное здоровье, социальные факторы риска, социальная детерминанта, системный подход, репродуктивный возраст, злокачественными заболеваниями органов репродуктивной системы у женщин, рисках злокачественных новообразований женской половой системы

The research conducted by the authors is aimed at obtaining new theoretical data on the risks of malignant neoplasms of the female genital system associated with a different ratio of risk factors at the territorial level. At the first stage of the study, the analytical method was used to collect information on the risk factors of oncological malignant diseases identified by content analysis of domestic and foreign literature sources. At the second stage, data on the frequency of cancer risk factors included in the group "Socio-hygienic factors" were obtained.

The obtained data confirm the relationship of socio-hygienic risk factors with the incidence of malignant diseases of reproductive organs in women and allows recommending the inclusion of such risk factors as maternal smoking, late first pregnancy and the age of the pregnant woman over 40 years, early onset of sexual life, a large number of sexual partners in the set of indicators for assessing the risk burden of the territory.

**Keywords:** public health, social risk factors, social determinant, system approach, reproductive age, malignant diseases of reproductive system organs in women, risks of malignant neoplasms of female genital system.

**Введение.** Пациенты с онкологическими заболеваниями в России составляют 2,4% населения страны, их число в 2018 г. составило более 3,5 млн, в том числе более чем у 600 тыс. злокачественные новообразования (ЗНО) диагностированы впервые. В 2021 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 580 415 случаев злокачественных новообразований, из них более половины - у пациентов женского пола. Прирост данного показателя по сравнению с 2020 г. составил 4,4%, а показатель распространенности злокачественных новообразований в массиве населения России превысил уровень 2011 г. на 32,6% [18]. «Грубый» показатель заболеваемости на 100 тыс. населения России составил в 2020 г. 379,7 на 100 тыс. населения, прирост за 10-летний период – 20,5%, что в значительной мере определено неблагоприятным направлением демографических процессов в популяции, обусловившим «постарение» населения.

Безусловным лидером среди ЗНО у женщин во всем мире является рак молочных желез (РМЖ), удельный вес которого в структуре онкологической заболеваемости составляет более 20% [19]. Несмотря на сопоставимые показатели заболеваемости РМЖ в мире и Российской Федерации (ежегодно в мире диагностируется более 1,5 млн, в России более 68 тыс. новых случаев), уровень смертности от данного заболевания в нашей стране превышает аналогичные показатели за рубежом [21, 32]. Общеизвестно, что эффективность лечения и показатели выживаемости при злокачественных новообразованиях напрямую зависят от стадии опухолевого процесса. В РФ до настоящего времени показатели выявления

рака молочной железы на стадии *in situ* составляют 2,0-2,5 случая на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований пациента [18]. Рак тела матки (РТМ) – самая частая злокачественная опухоль женских половых органов в развитых странах и вторая по частоте после рака шейки матки (РШМ) в мире [13, 18]. В структуре заболеваемости женского населения в России РТМ занимает 3-е ранговое место, ежегодно регистрируется более 20 тыс. новых случаев. С 2006 по 2017 г. прирост стандартизованного показателя заболеваемости на 100 000 женского населения составил 23,54% [15]. В Ивановской области показатели заболеваемости РТМ устойчиво превышают среднероссийские, за последние 10 лет отмечена выраженная тенденция к увеличению заболеваемости с 25,94 в 2010 г. до 45,7 на 100 тыс. женского населения в 2020 г., в связи с чем данная проблема является для региона особенно актуальной. Заболеваемость РШМ в стране составила 19,75 на 100 000 женщин в 2020 г., отмечено ее повышение за последние 5 лет на 12,4%. Особого внимания заслуживает несвоевременная диагностика опухолевого процесса: в 2021 г. показатели запущенности при раке шейки матки составили в России 34,1%, в 2020 г. – 33,6%. В то же время показатели выявления в преинвазивной и ранней стадиях, на которых возможно проведение органосохраняющего лечения, остаются неудовлетворительными. Показатель выявления рака шейки матки на стадии *in situ* составил в 2021 г. 33,6 случая на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований шейки матки, в 2020 г. – 30,8 [4]. В 20–40% случаев опухолевые заболевания репродуктивных органов (ОЗРО) диагно-

стируются у женщин фертильного возраста, поэтому сложившаяся ситуация негативно отражается не только на качестве и продолжительности жизни пациенток, но и приводит к снижению репродуктивного потенциала страны.

Все это определило актуальность проведенного нами исследования, предпринятое с целью получения на территориальном уровне новых теоретических данных о рисках злокачественных новообразований женской половой системы, связанных с разным соотношением факторов риска, и обоснования направлений и объема практической работы системы здравоохранения с женским населением региона с учетом полученных характеристик рисков и тенденций их динамики.

**Материалы и методы исследования.** Методологической основой проведенного исследования явился системный подход к изучению рисков злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы, который основан на данных отечественных и зарубежных исследователей о высокой частоте сочетанной гинекологической патологии у пациенток с заболеваниями молочных желез, раком молочной железы, эндометрия, яичников, а также с преинвазивными заболеваниями и РШМ [5, 6]. Ряд авторов рассматривают состояние молочных желез в качестве «индикатора» репродуктивного здоровья [3, 5, 6, 14]. Выявленные взаимозависимости позволили нам объединить факторы риска развития отдельных форм злокачественных новообразований в единый массив факторов риска развития злокачественных новообразований репродуктивной системы и проанализировать тенденции его состояния и динамики на территориальном уровне.

На первом этапе исследования аналитическим методом осуществлен сбор информации о факторах риска возникновения онкологических злокачественных заболеваний, выявленных методом контент-анализа отечественных и зарубежных источников литературы. На втором этапе получены данные о частоте факторов онкориска, входящих в группу «Социально-гигиенические факторы», т.е. связанные с состоянием семейных и внесемейных характеристик, из числа факторов риска перинатальной и материнской смертности, включенных в систему мониторинга здоровья и качества медицинского наблюдения беременных женщин и женщин, завершивших беременность (на примере субъекта Российской Федерации). Данные получены ретроспективно за период 1995-2020 гг. (n = 36935). Программа обработки данных включала: расчет показателя распространенности риска злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин репродуктивного возраста (число случаев риска на 1000 женщин репродуктивного возраста) и показателей распространенности отдельных факторов риска (число случаев регистрации фактора риска злокачественных новообразований репродуктивной системы в случаях на 1000 женщин репродуктивного возраста) по годам исследуемого периода, оценку трендов (по пятилетним периодам за 2000, 2005, 2010, 2015, 2020 гг.) и среднесрочный прогноз методом экстраполяции по данным многолетней динамики. Сбор информации о частоте и структуре злокачественных опухолей органов репродуктивной системы проведен на основании данных региональной и российской статистики. Методической особенностью исследования явилось параллельное построение хронограмм каждого фактора онкориска и хронограмм впервые выявленных злокачественных онкологических заболеваний по годам исследуемого периода. Эти данные использованы для доказательства эффективности мер управления онкорисками на территории.

**Результаты и обсуждение.** Как показали полученные статистические данные, на протяжении последних десяти лет показатели первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы у женщин Ивановской области превышают среднероссийские и имеют тенденцию к увеличению, что свидетельствует о сохранении ак-

туальности исследований по данной проблеме.

В соответствии с программой исследования проведен анализ установленных отечественными и зарубежными исследователями факторов риска возникновения злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин. Для этого проведен поиск работ по проблеме риска развития онкологической злокачественной патологии репродуктивной системы у женщин репродуктивного возраста. Глубина поиска составила 10 лет, объем проанализированных работ по проблеме составил 264, в том числе монографий – 32, статей – 198, диссертационных исследований – 34.

Результаты информационного поиска formalизованы в виде поисковой таблицы (табл. 1), где факторы риска

возникновения злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин систематизированы в алфавитном порядке и по источнику возникновения (социальная среда, образ и условия жизни, соматическое, гинекологическое, психологическое, репродуктивное, генетическое здоровье).

Таким образом, проведенный анализ работ, посвященных проблеме злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин репродуктивного возраста, свидетельствует о наличии значительного числа исследований, результаты которых подтверждают наличие факторов риска развития злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин. Научная значимость данной информации определяется тем, что она обосновывает необходи-

Таблица 1

Поисковая таблица факторов риска злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин  
(по данным системного анализа специальной литературы)

Название фактора	Номер источника в списке литературы
Вредные привычки (курение, алкоголь)	23, 30, 35, 37
Профессиональные вредности	2, 36
Экологические факторы	24, 34, 36
Поздние первые роды	2, 5, 6, 10, 20, 26
Заболевания шейки матки и деструктивные вмешательства	1, 11, 38
Гинекологические заболевания	1, 5, 9, 12
ЭКО	16, 33
Эндометриоз	7, 40
Опухоли матки и яичников	22, 39
Операции на придатках	17, 29
Бесплодие	17
Инфицирование ВПЧ	9, 11
АбORTы	27
Ожирение	25
СД	8
Заболевания щитовидной железы	10
Заболевания печени	10
Психологические факторы, стрессы	28

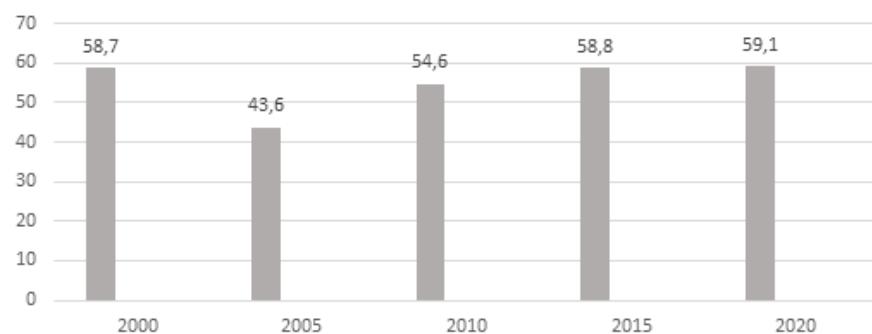


Рис. 1. Частота имевших риск возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин детородного возраста на территориальном уровне

мость дальнейшего изучения проблемы факторов риска злокачественных новообразований органов репродуктивной системы. При этом на уровне территории важным направлением изучения проблемы у женщин репродуктивного возраста, по нашему мнению, является изучение частоты

регистрации каждого установленного исследователями фактора риска в популяции этих женщин на конкретной территории, изучение этого показателя в динамике и во взаимосвязи с динамикой показателя первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями.

Для изучения частоты риска развития опухолевых заболеваний органов репродуктивной системы у женщин репродуктивного возраста (табл. 2) с использованием составленной на первом этапе исследования поисковой таблицы факторов риска проведен сбор и анализ данных на территориальном

Таблица 2

**Частота установленных социальных факторов риска возникновения злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин репродуктивного возраста на территориальном уровне**

Наименование	2000		2005		2010		2015		2020	
	абс.	Сл.на 1000	абс.	Сл. на 1000	абс.	Сл.на 1000	абс.	Сл.на 1000	абс.	Сл.на 1000
Вредные привычки у матери – курение	586	25,83	526	21,19	902	25,74	1011	28,75	617	20,7
Профвредность у матери	172	7,58	84	3,38	32	0,91	22	0,63	20	0,67
Экологические факторы по месту проживания женщины	74	3,26	61	2,46	41	1,17	32	0,91	1	0,03
Возраст матери свыше 40 лет	57	2,51	36	1,45	81	2,31	147	4,18	186	6,24
Вредные привычки у матери – алкоголь, наркомания	39	1,72	44	1,77	78	2,23	95	2,70	13	0,44
Возраст матери 35-40 лет, первобеременные	16	0,71	124	5,00	572	16,32	830	23,60	976	32,75
Семейное положение (одинокая, развод, нерегистр. брак)	4167	183,71	3585	144,45	3498	99,81	2720	77,35	1776	59,6
Финансовое положение	1805	79,58	952	38,36	860	24,54	320	9,10	136	4,53
Непланируемая беременность	806	35,53	409	16,48	167	4,77	255	7,25	188	6,31
Внутрисемейный конфликт (нежеланный ребенок)	320	14,11	124	5,00	46	1,31	28	0,80	10	0,34
Раннее начало половой жизни (до 19 лет)	172	7,58	124	5,00	81	2,31	95	2,70	75	2,52
Число половых партнеров более 3	39	0,17%	36	1,45	32	0,91	83	2,36	63	2,11

Таблица 3

**Структура социальных факторов риска возникновения злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин репродуктивного возраста в динамике за период с 2000 по 2020 г.**

Наименование	2000		2005		2010		2015		2020	
	абс.	Р, %								
Вредные привычки (курение матери)	586	7,10	526	8,62	902	14,12	1011	18,23	617	15,15
Профвредность у матери	172	2,08	84	1,38	32	0,50	22	0,40	20	0,49
Экологические факторы по месту проживания женщин	74	0,90	61	1,00	41	0,64	32	0,58	13	0,32
Возраст матери свыше 40 лет	57	0,69	36	0,59	81	1,27	147	2,65	186	4,57
Вредные привычки у матери (алкоголь, наркомания)	39	0,47	44	0,72	78	1,22	95	1,71	13	0,32
Возраст матери 35-40 лет, первобеременные	16	0,19	124	2,03	572	8,95	830	14,97	976	23,96
Семейное положение (одинокая, развод, нерегистр.брак)	4167	50,49	3585	58,72	3498	54,74	2720	49,05	1776	43,60
Финансовое положение	1805	21,87	952	15,59	860	13,46	320	5,77	136	3,34
Непланируемая беременность	806	9,77	409	6,70	167	2,61	255	4,60	188	4,62
Внутрисемейный конфликт (нежеланный ребенок)	320	3,88	124	2,03	46	0,72	28	0,50	10	0,25
Раннее начало половой жизни (до 19 лет)	172	2,08	124	2,03	81	1,27	63	1,14	75	1,84
Число половых партнеров более 3	39	0,47	36	0,59	32	0,50	22	0,40	63	1,55
итого	8253	100,0	6105	100,0	6390	100,0	5545	100,0	4073	100,0

уровне у женщин репродуктивного возраста по методике, изложенной в разделе материалы и методы.

На рис. 1 представлены данные о наличии риска возникновения злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин репродуктивного возраста.

В табл. 2 представлены данные о частоте установленных исследователями факторов риска возникновения злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин репродуктивного возраста на территориальном уровне.

В табл. 3 представлены данные о структуре социальных факторов риска возникновения злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин репродуктивного возраста.

В табл. 4 представлены данные о структуре отдельных факторов риска злокачественных новообразований репродуктивной системы в популяциях женщин репродуктивного возраста, имевших выполнение репродуктивной функции за 2000, 2005, 2010, 2015, 2020 гг. с оценкой значимости различий показателей методом определения критерия  $t$ .

Доля фактора риска «Недостаточное финансовая обеспеченность» среди анкетируемых снижалась на протяжении всего анализируемого периода. Также с 2000 по 2020 г. отмечено значительное уменьшение доли экологического фактора в структуре факторов онкологического риска. Доля нестабильного семейного положения в структуре факторов риска имела выраженную однотипную тенденцию к снижению за весь исследуемый период. К сожалению, данные положительные изменения в структуре социально-гигиенических факторов не отразились на динамике онкологической заболеваемости репродуктивных органов у женщин.

Доля поздней первой беременности неуклонно нарастала с 0,07% в 2000 г. до 3,35% в 2020 г., коррелируя с ростом показателей заболеваемости раком эндометрия, молочной железы и шейки матки в период до 2015 г. Снижение показателей заболеваемости гинекологическим раком в 2020 г., по нашему мнению, связано не с истинным улучшением ситуации, а обусловлено ухудшением диагностики опухолевых заболеваний, обусловленным трудностями организации диспансерных и профилактических осмотров на фоне пандемии коронавирусной инфекции. За период с 2005 по 2020 г. отмечено выраженное увеличение доли женщин

Таблица 4

Структура отдельных социальных факторов риска злокачественных новообразований репродуктивной системы в популяциях женщин репродуктивного возраста, имевших выполнение репродуктивной функции за 2000-2020 гг.

Анализируемый фактор	Р, оценка значимости	Год				
		2000	2005	2010	2015	2020
Профессиональные вредности	P, %	2,08	1,38	0,5	0,4	0,49
	t с предыдущим годом		3,27	5,05	0,85	-0,68
	t с исходным годом		3,27	8,78	9,45	10,99
Финансовое положение	P, %	21,87	15,59	13,46	5,77	3,34
	t с предыдущим годом		9,66	3,39	14,52	5,78
	t с исходным годом		9,66	13,48	29,15	47,14
Экологические факторы по месту проживания	P, %	0,9	1	0,64	0,58	0,32
	t с предыдущим годом		-0,62	2,21	0,45	1,91
	t с исходным годом		-0,62	1,77	2,2	5,33
Семейное положение	P, %	50,49	58,72	54,74	49,05	43,6
	t с предыдущим годом		-9,84	4,49	6,21	5,31
	t с исходным годом		-9,84	-5,12	1,66	8,15
Первая беременность 35-40 лет	P, %	0,19	2,03	8,95	14,97	23,96
	t с предыдущим годом		-9,83	-17,29	-10,07	-10,93
	t с исходным годом		-9,83	-24,30	-30,68	-35,50
Возраст матери старше 40 лет	P, %	0,69	0,59	1,27	2,65	4,57
	t с предыдущим годом		0,75	-3,97	-5,38	-4,89
	t с исходным годом		0,75	-3,45	-8,37	-11,69
Вредные привычки матери (алкоголь, наркомания)	P, %	0,47	0,72	1,22	1,71	0,32
	t с предыдущим годом		-1,88	-2,86	-2,22	7,13
	t с исходным годом		-1,88	-4,77	-6,53	1,54
Число половых партнеров более 3	P, %	0,47	0,59	0,5	0,4	1,55
	t с предыдущим годом		-0,95	0,67	0,85	-5,45
	t с исходным годом		-0,95	-0,24	0,67	-5,41
Непланируемая беременность	P, %	9,77	6,7	2,61	4,6	4,62
	t с предыдущим годом		6,71	10,83	-5,76	-0,04
	t с исходным годом		6,71	18,68	11,98	13,44
Внутрисемейный конфликт (нежеланный ребенок)	P, %	3,88	2,03	0,72	0,5	0,25
	t с предыдущим годом		6,62	6,27	1,51	2,11
	t с исходным годом		6,62	13,3	14,48	24,24

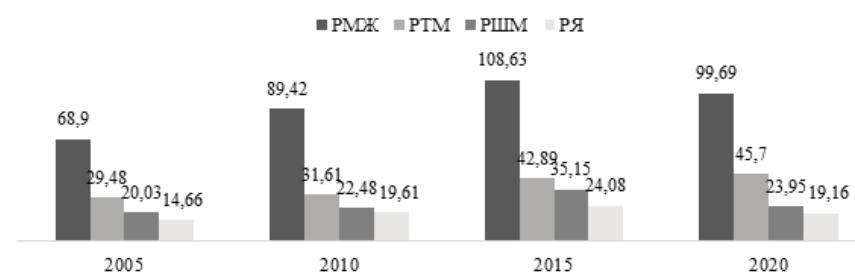


Рис. 2. Динамика заболеваемости ЗНО репродуктивной системы на 100 тыс. женского населения

старше 40 лет среди анкетированных беременных.

Доля вредных привычек в структуре факторов риска в период 2000-2015 гг. статистически значимо не различалась, в 2020 г. отмечено значительное уменьшение частоты регистрации данного фактора. Отмечено устойчивое уменьшение доли женщин, имевших более 3 половых партнеров,

среди анкетированных в период с 2000 по 2015 г., однако в 2020 г. отмечено выраженное увеличение данного показателя.

Доля непланируемой беременности среди анкетированных была максимальной в 2000 г., затем статистически значимо снижалась, достигнув наименьших показателей к 2010 г., после чего вновь отмечен ее рост в 2015-



**Рис. 3.** Данные о распространенности социально-гигиенических факторов риска злокачественной онкологической заболеваемости репродуктивной системы и частоте данной заболеваемости у женщин репродуктивного возраста за период с 2000 по 2020 г. в рамках одного и того же субъекта Российской Федерации (Ивановская область)

2020 гг., однако анализируемый показатель оставался значительно ниже исходного. Частота внутрисемейных конфликтов, связанных с рождением незапланированного ребенка, имела устойчивую выраженную тенденцию к снижению на протяжении всего анализируемого периода.

Представлял интерес анализ полученных данных об отягощенности территории риском развития злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин репродуктивного возраста с позиций оценки доказательности рисковой значимости факторов. Для этого нами методом графического анализа в пределах одной территории проведен сопоставительный анализ тенденций многолетней динамики социальных факторов и показателей частоты впервые выявленных злокачественных онкологических заболеваний.

Нами были проанализированы данные региональной статистики о первичной заболеваемости женщин репродуктивного возраста злокачественными новообразованиями и сопоставлены с данными о распространенности факторов риска злокачественной онкологической заболеваемости репродуктивной системы на одной и той же территории за период двадцатилетней динамики. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы в регионе представлена на рис. 2.

Данные о распространенности социально-гигиенических факторов риска злокачественной онкологической заболеваемости репродуктивной системы и частоте данной заболеваемости у женщин репродуктивного возраста за период с 2000 по 2020 г. в рамках одного и того же субъекта Российской

Федерации (Ивановская область) представлены на рис. 3.

Полученные данные свидетельствуют, что по группе социально-гигиенических факторов риска однородная динамика показателя частоты злокачественной онкопатологии репродуктивной системы у женщин и показателя частоты фактора имелась по таким факторам риска, как курение матери, поздняя первая беременность и возраст беременной старше 40 лет, раннее начало половой жизни, большое число половых партнеров.

Это позволяет включить их в комплекс показателей для оценки рисковой отягощенности территории по возникновению злокачественных новообразований у женщин, проживающих на данной территории, из 12 социально-гигиенических факторов.

**Заключение.** Полученные данные подтверждают взаимосвязь социально-гигиенических факторов риска с показателями заболеваемости злокачественными заболеваниями органов репродуктивной системы у женщин и позволяют рекомендовать к включению в комплекс показателей для оценки рисковой отягощенности территории такие факторы риска, как курение матери, поздняя первая беременность и возраст беременной старше 40 лет, раннее начало половой жизни, большое число половых партнеров.

## Литература

1. Аминодова И.П., Лапочкина Н.П. Комплексная терапия и реабилитация пациенток с сочетанной патологией молочных желез и дисплазией шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2014;(4):68-70 doi: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-4-68-70>
2. Бурчаков Д.В. Новые и модифицируемые факторы риска заболеваний молочной железы // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2017; 2:22-27
3. Волобуев А.И. Результаты обследования женщин с сочетанными доброкачественными гиперпластическими процессами молочных желез и половых органов // Акуш. и гинек. 2003. № 5. С. 27.
4. Volobuev, A.I. Results of examination of women with combined benign hyperplastic processes of mammary glands and genital organs / A.I. Volobuev //Akush. i gynec. - 2003. - No. 5. - P. 27.
5. Дикке Г.Б. Современные подходы к вторичной профилактике рака шейки матки AiG 2018 №4 131-13.doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.4.131-137>
6. Dicke G.B. Modern approaches to secondary prevention of cervical cancer AiG 2018 No. 4 131-13.doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.4.131-137>
7. Добренький М.Н., Добренькая Е.М. Факторы риска, современные возможности профилактики и ранней диагностики рака молочной железы // Фундаментальные исследования. 2008. № 8. С. 107–108.
8. Dobrenkyi M.N., Dobren'kaya E.M. Risk factors, modern possibilities of prevention and early diagnosis of breast cancer // Fundamental Research. - 2008. - No. 8. - P. 107-108.
9. Дыхно Ю.А., Черненко О.Н. Анализ факторов риска рака молочной железы у женщин республики Хакасия // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 6 (54). С. 47–51.
10. Dykhno Yu.A., Chernenko O.N. Analysis of breast cancer risk factors in women of the Republic of Khakassia // Siberian Oncological Journal. 2012. No. 6 (54). P. 47-51.
11. Качалина Т.С. Онкориски эндометриоза // Ремедиум Приволжье. 2017. № 3. С. 21.
12. Kachalina T. S. Oncorrhizae of endometriosis. // Remedium Privolzhye. - 2017. - No. 3. - P. 21
13. Коваленко И.М., Берштейн Л.М. Сахарный диабет как модификатор течения опухолей женской репродуктивной сферы // Вопр. онкол. 2014. Т. 60(1). С. 25-31.
14. Kovalenko I.M. Berstein L.M. Diabetes mellitus as a modifier of the course of tumors of the female reproductive sphere // Vopr.Oncol. 2014. T. 60(1). P. 25-31.
15. Конфаундинг-факторы папилломавирусной инфекции и цервикальной дисплазии у молодых женщин / Т.Е. Белокринская [и др.] // Доктор.ру 2015;14(115): 7-12
16. Belokrinitskaya T.E., Frolova I.I., Tarbaeva D.A., Glotova E.Y., Zolotaryova A.A., Maltseva T.V. Confounding factors of papillomavirus infection and cervical dysplasia in young women. Doctor.ru 2015;14(115): 7-12
17. Роль гормональных нарушений в канцерогенезе опухолей женской репродуктивной системы / Н.А. Бабаева [и др.] // Акушерство и гинекология. Онкогинекология. 2017. №1. С.76-82.
18. Babaeva N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Aleshikova O.I., Ivashina S.V. Role of hormonal disorders in carcinogenesis of tumors of the female reproductive system. Obstetrics and Gynecology. Oncogynecology. No. 1. 2017. P.76-82.
19. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток

- / Г.Р. Байрамова [и др.] // Доктор.Ру. 2019. № 11 (166). С. 61–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67.
- Bayramova G.R., Baranov I.I., Ezhova L.S., Trofimov D.Yu., Priputnevich T.V., Amirkhanyan A.S., Starinskaya A.M. Squamous cell intraepithelial lesions of the cervix: opportunities for early diagnosis and management tactics for patients // Doctor.Ru. 2019. No. 11 (166). P. 61-67. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67
12. Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы / Т.Н. Бебнева [и др.] // Доктор.Ру. 2016; 3(120): 9–14.
- Bebneva T.N., Muizhnek E.L., Rogovskaya S.I., Kiselev V.I., Ashrafyan L.I.I., Kiselev V.I.I., Ashrafyan L.A. Pathogenetic treatment of neoplastic processes of the cervix: new approaches. Doctor.ru. 2016; 3(120): 9-14.
13. Эпидемиология рака в мире / Э.К. Макимбетов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 2. С.168. doi: 10.17513/spno.29718
- Makimbetov E.K., Salihar R.I., Tumanbaev A.M., Toktanalieva A.N., Kerimov A.D. Epidemiology of cancer in the world // Modern Problems of Science and Education. 2020. – No. 2. - P.168. doi: 10.17513/spno.29718
14. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Косников А.Г. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщин. Вопросы онкологии. 2003. Т. 49 (4): 496–501.
- Maksimov S.Y., Huseynov K.D., Kosnikov A.G. Risk factors of malignant neoplasms of reproductive system organs of women. Voprosy Onkologii. 2003; 49 (4): 496-501.
15. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки / В.М. Нечушкина [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 260–275.doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-14
- Practical recommendations on drug treatment of uterine corpus cancer and uterine sarcomas / Nechushkina V.M. [et al.]. Malignant tumors: RUSSCO Practical Recommendations #3s2, 2022 (vol. 12). 260–275.doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-14
16. Рак молочной железы и программа экстракорпорального оплодотворения / А.А. Пароконная [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008. №4.doi: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2008-0-4-52-56>
- Parokonnaya A. A., Nechushkin M. I., Kamanova-Polevaya E. B., Lyubchenko L. N. Breast cancer and the program of in vitro fertilization // Tumors of the female reproductive system. 2008. No. 4.doi: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2008-0-4-52-56>
17. Рак репродуктивных органов: эпидемиология, факторы риска / Л.Ф. Писарева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. 2003. №1. С. 56-71
- Pisareva L.F., Melnik A.A., Odintsova I.N., Martynova N.A. Cancer of reproductive organs: epidemiology, risk factors // Siberian Oncological Journal. 2003. No.1. P.56-71
18. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. илл. 239 с.
- The state of oncologic aid to the Russian population in 2020. Under the editorship of A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova - M.: P.A. Herzen MNIOI - branch of FGBU "NMRC Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2021. - III. - 239 c.
19. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. илл. 239 с.
- The state of oncologic aid to the Russian population in 2021. Under the editorship of A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova - M.: P.A. Herzen MNIOI - branch of FGBU "NMRC Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2022. - III. - 239 p.
20. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов [и др.] // Вопросы онкологии. 2017; 3(63): 375-384.doi: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-3-375-384>
- Epidemiology and screening of breast cancer / Semiglazov V.F [et al.] // Issues in Oncology. 2017; 3(63): 375-384.doi: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-3-375-384>
21. Althuis M.D. Breast cancers among very young premenopausal women (United States) / Althuis M.D., Brogan D.D., Coates R.J., Daling J.R., Gammon M.D., Malone K.E., et al. // Cancer Causes Control. 2003;151–60.doi: 10.1023/a:1023006000760
22. Alvarado-Cabrero I., Rodríguez-Gómez A., Castelan-Pedraza J., Valencia-Cedillo R. Metastatic ovarian tumors: a clinicopathologic study of 150 cases. Anal Quant Cytopathol Histopathol 2013 Oct;35(5):241–8. DOI: 10.1109/chicc.2006.4347343. PMID: 24282903
23. Andersen ZJ, Jørgensen JT, Grøn R, Brauner EV, Lyngé E. Active smoking and risk of breast cancer in a Danish nurse cohort study. // BMC Cancer. 2017 Aug 22;17(1):556. doi: 10.1186/s12885-017-3546-4.
24. Carey L. A. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study Carey, L. A., Perou, C. M., Livasy, C. A.. 2006; 295 (21): 2492-2502. doi: 10.1001/jama.295.21.2492.
25. Chen Y., Liu L., Zhou Q. Body mass index had different effects on premenopausal and postmenopausal breast cancer risks: a dose-response metaanalysis with 3 318 796 subjects from 31 cohort studies. BMC Public Health 2017;17(1):936-47. PMID: 29216920. DOI: 10.1186/s12889-017-4953-9.
26. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118,964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol. 2012; 13 (11): 1141-1151.doi: 10.1016/S1470-2045(12)70425-4
27. Committee on Gynecologic Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion. Induced abortion and breast cancer risk. Number 285, August 2003. Int J Gynaecol Obstet. 2003; 83(2):233-5. doi: 10.1016/s0020-7292(03)00411-9. PMID: 14631935.
28. Fang H.F., Miao N.F., Chen C.D., Sithole T., Chung M. Risk of cancer in patients with in somnia, parasomnia, and obstructive sleep apnea: a nationwide nested case-control study // J. Cancer. 2015; 6 (1): 1140–1147.doi: 10.7150/jca.12490
29. Guerrero S., Alcazar J.L., Pascual M.A. Preoperative diagnosis of metastatic ovarian cancer is related to origin of primary tumor. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;39(5):581–6. DOI: 10.1002/uog.10120. PMID: 21998039
30. Hamajima N., Hirose K., Tajima K. et al. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women with out the disease // Br. J. Cancer. 2002; 87:1234-1245.doi: 10.1038/sj.bjc.6600596
31. Islam T., Matsuo K., Ito H. Reproductive and hormonal risk factors for luminal, HER2-over-expressing, and triple-negative breast cancer in Japanese women // Ann. Oncol. 2012; 23 (9): 2435-2441.doi: 10.1093/annonc/mdr613.
32. Lacey J.V. Jr., Kreimer A.R., Buys S.S. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort // BMC Cancer. 2009; 9:84.doi: 10.1186/1471-2407-9-84
33. Pappo I., Lerner-Geva L., Haley A., Olmer L., Friedel S., Raziel A., Schachter M., Ron-El R. The Possible Association between IVF and Breast Cancer Incidence. Ann Surg Oncol 2008;15(4):1048–55. doi: 10.1245/s10434-007-9800-2
34. Patterson R. E. Medical comorbidities predict mortality in women with a history of early stage breast cancer [Breast cancer research and treatment] / Patterson, R. E., Flatt, S. W., Saquib, N. 2010;122 (3): 859-865.doi: 10.1007/s10549-010-0732-3
35. Singlebaru K.W., Gapstur S.M. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. JAMA 2001;286(17): 2143–51. 14.
36. Sternfeld B. Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: findings from the LACE study [Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers] / Sternfeld, B., Weltzien, E., Quesenberry, C. P. 2009; 18 (1): 87-95.doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0595
37. Vachon C., Cerhan J.R., Vierkant R.A., Sellers T.A. Investigation of an interaction of alcohol intake and family history on breast cancer risk in the Minnesota Breast Cancer Family Study. Cancer 2001;92(2): 240–8.doi: 10.1002/10970142(20010715)92:2<240::aid-cncr1315>3.0.co;2-i
38. Walker S., Hamilton W. Risk of cervical cancer in symptomatic women aged ≥40 in primary care: A case-control study using electronic records. Eur J Cancer Care (Engl). 2017.doi: 10.1111/ecc.12706
39. Yada-Hashimoto N., Yamamoto T., Kamiura S. Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases. Gynecol Oncol 2013;89(2):314–7. DOI: 10.1016/s0090-8258(03)00075-1. PMID: 12713997
40. 3Yu H.C., Lin C.Y., Chang W.C. et al. Increased association between endometriosis and endometrial cancer: a nationwide population-based retrospective cohort study // Int. J. Gynecol. Cancer. 2015; 25 (3): 447-452.doi: 10.1097/IGC.0000000000000384

А.И. Яковлева, Л.Д. Олесова, Е.Д. Охлопкова,  
Л.И. Константинова, Г.Е. Миронова

## ОЦЕНКА УГЛЕВОДНО-ЛИПИДНОГО РАВНОВЕСИЯ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 У ЖИТЕЛЕЙ Г. ЯКУТСКА

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.24

УДК 612.015.39.396.397

Проведена оценка биологической константы, состоящей из суммы уровня глюкозы и общего холестерина, в сыворотке крови у жителей г. Якутска в возрасте от 20 до 72 лет, переболевших COVID-19.

Повышение данной биологической константы в постковидный период наиболее остро выражено у лиц с морбидным ожирением. При этом отмечена статистически значимая тенденция к увеличению константы по мере тяжести заболевания. Значительное ее увеличение отмечалось в постковидный период в группе больных с тяжелой формой поражения легких. Дисбаланс углеводно-липидного равновесия происходит за счет увеличения концентрации глюкозы, что свидетельствует о нарушении метаболизма углеводов. Результаты исследования свидетельствуют, что больные, перенесшие коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, находятся в группе высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в постковидный период.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, глюкоза, общий холестерин, биологическая константа, индекс массы тела, ожирение.

An assessment was made of the biological constant, consisting of the sum of glucose and total cholesterol levels in 161 residents of Yakutsk aged 20 to 72 years who had recovered from COVID-19.

The increase in this biological constant in the post-Covid period is most acutely expressed in individuals with morbid obesity. At the same time, there was a statistically significant tendency to increase the constant, as the disease worsened. Its significant increase to 12.25 mmol/l was noted in the post-ovoid period, in the group of patients with severe lung damage. The imbalance of harmony occurs due to an increase in glucose concentration, i.e. it is associated with a violation of carbohydrate metabolism. The results of our study indicate that patients who have suffered from SARS-CoV-2 coronavirus infection are at high risk of developing cardiovascular diseases in the postcovid period.

**Keywords:** coronavirus infection, glucose, total cholesterol, biological constant, body mass index, fatness.

**Введение.** Вспышка коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) негативно повлияла на качество жизни людей во всем мире. По эпидемиологическим данным ВОЗ, до декабря 2021 г. было зарегистрировано в общей сложности 270 155 054 подтвержденных случая с общим числом смертей 5305991, коэффициентом смертности 2,18% и госпитальной смертностью от 15 до 20% [4].

Во время пандемии пищевое поведение людей значительно изменилось. По литературным данным, у 5% пациентов с COVID-19, проходивших лечение в стационаре, отмечались снижение аппетита, сильная потеря веса, ощущение сытости, изменение вкуса, отсутствие обоняния [5, 8, 9]. Недодедание ставит под угрозу иммунитет и воспалительную реакцию организма, поэтому система поддержки питания может быть необходима для умень-

шения осложнений, вызванных SARS-CoV-2, предупреждения прогрессирования болезни и даже смерти [3]. Сообщалось, что снижение аппетита и потребления калорий связано с повышенным синтезом провоспалительных интерлейкинов, главным образом TNF-альфа, что приводит к кахексии [7, 9]. Вместе с тем результаты другого исследования свидетельствуют об изменении характера питания с преобладанием "нездоровой пищи", такой как подслащенные сахаром напитки (например, кока-кола, пепси, ароматизированные соковые напитки, спортивные напитки, энергетические напитки), фастфуд, потребление алкоголя, которые при частом потреблении приводят к ожирению [8].

Ожирение является одним из основных факторов развития сахарного диабета 2 типа, и его глобальная распространенность в мире способствует увеличению сердечно-сосудистой системы и смертности [2]. Масса тела регулируется взаимодействием ряда процессов, включая гомеостатические, экологические и поведенческие факторы [2, 6].

По мнению И.М. Рослого (2020), суммарное количество холестерина и глюкозы приравнивается к жесткой биологической константе (10 ммоль/л), которая необходима для оценки степе-

ни изменений углеводного и липидного равновесия [1]. Вызванные COVID-19 нарушения метаболизма липидов могут сохраняться и в постковидном периоде, став причиной развития кардиоваскулярных заболеваний.

**Целью работы** явилось изучение изменения показателей глюкозы и общего холестерина у лиц, перенесших COVID-19, в зависимости от индекса массы тела и степени тяжести поражения легких.

**Материал и методы.** Проведено обследование 161 чел. в г. Якутске, 60 мужчин (37,1%) и 101 женщины (62,7%), переболевших COVID-19 с разной степенью поражения легких, в возрасте от 20 до 72 лет. Средний возраст обследуемых мужчин составил 50,5 [40,0; 61,7], женщин - 53,0 [42,0; 61,5] года. Из группы были исключены больные с признаками ОРВИ на момент исследования.

Все обследуемые больные в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) были условно разделены на 5 основных групп по общепринятой классификации ВОЗ. В 1-ю группу вошли лица с нормальным весом с ИМТ равным 18,5-24,9, во 2-ю - с избыточным весом с ИМТ 25-29,9, в 3-ю - лица с ожирением I степени с ИМТ 30-34,9, в 4-ю - с ожирением II степени с ИМТ 35-39,9 и в 5-ю - лица с ожирением III степени

(морбидное) с ИМТ выше 40. Индекс массы тела, или индекс Кетле II, рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ, кг/м}^2 = \text{масса тела, кг/рост, м}^2.$$

Для определения частоты нарушения липидного обмена были использованы Российские рекомендации VII пересмотра Российского кардиологического общества 2020 г., составленные с учетом Европейских рекомендаций 2019 г. За гиперхолестеринемию (ГХС) принимался уровень ОХС  $\geq 5$  ммоль/л (190 мг/дл) с учетом шкалы SCOR. Гипергликемию устанавливали при уровне глюкозы  $\geq 5,6$  ммоль/л. Значение жесткой биологической константы оценивали по уровню общего холестерина и глюкозы, значения которых не должны превышать 5 ммоль/л и в сумме составлять 10 ммоль/л.

В зависимости от степени поражения легких все обследуемые были разделены на четыре группы: 1-я группа – с КТ 0 (отсутствие поражения), 2-я группа – с КТ 1 (с легким поражением), 3-я – с КТ 2 (со средне-тяжелым поражением) и 4-я – с КТ 3 (тяжелым поражением), по подтвержденным результатам рентгеновской компьютерной томографии (РКТ).

Биохимические показатели – уровень глюкозы, общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов, определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Labio-200» (Mindray, Китай) с использованием реактивов «Biocon». Забор крови проводился в утренние часы, натощак из локтевой вены. Лабораторные исследования проводились с использованием сыворотки крови.

Исследование было проведено с информированного согласия обследуемых, одобрено решением этического комитета ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем».

Обработка полученных данных проводилась с помощью статистической программы SPSS Statistics 19. Данные представлены в виде Ме (медианы), Q1 и Q3 (квартилей 25 и 75%). Значимость различий средних величин оценивали с помощью t-критерия Стьюдента и ANOVA для независимых выборок при нормальном распределении и критерия Манна-Уитни - при не-нормальном. Корреляционный анализ данных проводили по методу Пирсона и Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости различий (р) принималось равным 5%.

**Результаты и обсуждение.** Результаты нашего исследования выявили статистически значимые изменения биологической константы у лиц, заболевших COVID-19, в зависимости от ковидного (с момента поступления в стационар и при выписке после лечения) и постковидного периодов. Срок с момента выздоровления составлял от 3 месяцев до 1 года.

Значение биологической константы увеличивалось у обследованных в постковидный период и равнялось  $11,51 \pm 0,16$  ммоль/л. Сдвиг равновесия был смещен в сторону углеводного обмена, так как уровни глюкозы и общего холестерина были выше нормы 5 ммоль/л и составляли  $6,07 \pm 0,13$  ммоль/л и  $5,44 \pm 0,08$  ммоль/л соответственно (табл.1). Превышение концентрации общего холестерина от нормы составляло 8% и глюкозы – 7%.

Проведенный нами анализ показал, что при поступлении в стационар биологическая константа у больных с COVID-19 составляла  $10,65 \pm 0,44$  ммоль/л, при выписке –  $10,78 \pm 0,72$  ммоль/л. Среднее значение общего холестерина у больных с COVID-19 при поступлении и выписке находилось в пределах физиологической нормы. Вместе с тем изменения компонентов биологической константы носило разнонаправленный характер:

концентрация глюкозы у больных при поступлении в стационар была выше, чем при выписке, а содержание общего холестерина, наоборот, было повышенным при выписке (табл.1).

В постковидный период содержание общего холестерина статистически значимо повышалось по сравнению с аналогичными показателями у больных при поступлении и выписке и составляло  $5,44 \pm 0,08$  ммоль/л. Уровень глюкозы в сыворотке крови был статистически значимо высоким при поступлении в стационар по сравнению с таковым при выписке и равнялся  $6,41 \pm 0,27$  ммоль/л ( $p=0,01$ ). В постковидный период этот показатель снова повышался (табл. 1). Приведенные данные свидетельствуют о дисбалансе и нарушении биологической гармоничности у больных при поступлении в стационар в основном за счет повышения уровня глюкозы. Тенденция к нормализации биологической константы после лечения нарушается в постковидный период.

Так, наиболее высокое среднее значение суммы глюкозы и общего холестерина, превышающее нормальное значение на 15%, наблюдалось в группе больных в постковидный период за счет повышения уровня холестерина на 9% и глюкозы на 8,4% от нормального уровня. Превышение константы более чем на 10 ммоль/л указывает на серьезность метаболических нарушений. Глюкоза играет главную роль в метаболизме, так как именно она является основным источником энергии.

Биологическая константа у обследованных, перенесших SARS-CoV-2, в постковидный период была выше нормы и зависела от степени тяжести поражения легких (табл.2).

При этом наблюдалась статистически значимая тенденция к увеличению константы в зависимости от степени поражения легких. Наибольшее ее значение отмечалось в группе боль-

Таблица 1

Содержание глюкозы и общего холестерина в сыворотке крови в разные периоды после инфицирования SARS-CoV-2

Биохимический показатель	При поступлении 1	При выписке 2	Постковидный период 3	p
Глюкоза, ммоль/л	$6,41 \pm 0,27^{**}$ n=62	$5,89 \pm 0,31$ n=51	$6,07 \pm 0,13$ n=161	$p^{1,2}=0,011$ $p^{1,3}=0,578$ $p^{2,3}=0,238$
Общий холестерин, ммоль/л	$4,27 \pm 0,17^{**}$ n=29	$4,40 \pm 0,20^{**}$ n=21	$5,44 \pm 0,08^{**}$ n=161	$p^{1,2}=0,089$ $p^{1,3}=0,000$ $p^{2,3}=0,015$
Биологическая константа, ммоль/л	$10,65 \pm 0,44$ n=29	$10,78 \pm 0,72$ n=21	$11,51 \pm 0,16$ n=161	$p^{1,2}=0,489$ $p^{1,3}=0,114$ $p^{2,3}=0,190$

Примечание. В табл. 1 и 2 \*\* - различия значимы при  $p<0,05$ .

Таблица 2

## Содержание глюкозы и холестерина в зависимости от степени тяжести КТ

Биохимический показатель	КТ 0 n=27 1	КТ 1 n=60 2	КТ 2 n=42 3	КТ 3 n=32 4	p
Глюкоза, ммоль/л	5,62±0,12**	5,85±0,13**	6,29±0,36**	6,62±0,42**	$p^{1,3}=0,076$ $p^{2,4}=0,036$
Холестерин, ммоль/л	5,34±0,26**	5,19±0,11**	5,70±0,14**	5,63±0,20**	$p^{1,4}=0,043$ $p^{2,3}=0,007$ $p^{3,1}=0,049$ $p^{3,2}=0,007$
Биологическая константа, ммоль/л	10,97±0,32**	11,05±0,18**	11,99±0,40**	12,26±0,41**	$p^{1,3}=0,025$ , $p^{2,4}=0,015$ $p^{4,1}=0,014$ $p^{1,4}=0,051$

ных с КТ 3 и составляло  $12,26\pm0,41$  ммоль/л. Причем её увеличение сопровождалось значительным повышением уровня глюкозы (на 17%) по сравнению с группой больных с КТ 0 (табл. 2). В этой группе больных константа была наименьшей и равнялась  $10,97\pm0,32$  ммоль/л. При этом наблюдалось, что концентрация глюкозы и уровень общего холестерина в сыворотке крови у больных, переболевших COVID-19, независимо от степени поражения легких оставались статистически значимо высокими, чем референсные величины (табл.2). В группе больных с КТ2 и КТ3 этот коэффициент составлял  $11,99\pm0,40$  ммоль/л и  $12,26\pm0,41$  ммоль/л соответственно.

Результаты нашего исследования выявили изменения уровня глюкозы в зависимости от ИМТ в постковидном периоде (рис.1). Наблюдается статистически значимая тенденция к увеличению уровня глюкозы в группах с большей степенью ожирения. Медиана глюкозы у больных с инфекцией SARS-CoV-2 с нормальной массой тела не превышала референсные значения и равнялась  $5,40$  [ $5,10$ ;  $5,80$ ] ммоль/л. У больных с избыточной массой тела в постковидном периоде медиана составляла  $5,71$  [ $5,35$ ;  $6,15$ ] ммоль/л, при сравнении с больными с нормальной массой тела ( $p=0,015$ ). Между тем в группе пациентов с ожирением I и II степени значения уровня глюкозы составили  $5,83$  [ $5,50$ ;  $6,70$ ] ( $p=0,001$ ) и  $5,85$  [ $5,46$ ;  $6,45$ ] ммоль/л по сравнению с больными с нормальной ИМТ ( $p=0,019$ ). У двух больных с ИМТ выше 40 медиана глюкозы составляла  $12,75$  [ $5,40$ ;  $20,10$ ] ммоль/л, но из-за малого количества исследованных разница статистически не значима.

Согласно полученным нами данным в постковидном периоде содержание

общего холестерина в сыворотке крови независимо от ИМТ находилось выше референсных значений (рис.2). Наиболее высокий уровень общего холестерина наблюдался в группе больных с ожирением II степени с медианой  $5,47$  ммоль/л [ $4,64$ ;  $6,14$ ]. У больных с морбидным ожирением медиана общего холестерина была равна  $5,20$  ммоль/л [ $4,77$ ;  $5,78$ ]. В группе пациентов с нормальной и избыточной

массой тела концентрация общего холестерина была повышена на 7-8% от референтной величины.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что у больных, перенесших COVID-19, наблюдался дисбаланс биологической константы, связанный с нарушением углеводного обмена. Во всех группах исследования биологическая константа была выше нормы. При этом выявлена тенденция повышения константы с увеличением массы тела. Так, у лиц с нормальной массой тела эта константа была повышена на 8%, избыточной массой тела - на 10,9%, ожирением I степени - на 12%, с ожирением II степени - на 13% и морбидным ожирением - на 79%.

Корреляционный анализ показал, что сумма ОХС и глюкозы положительно коррелирует с уровнем триглицеридов, ХС ЛПНП, ЛПОНП,  $K_a$  и имеет положительную связь с ИМТ (табл. 3). В свою очередь высокий коэффициент атерогенности сопряжен с избыточной массой тела. В табл. 3 показана связь индекса массы тела с фракциями липидного обмена и глюкозой. Увеличение массы тела сопровождается зна-



Рис. 1. Медиана глюкозы в сыворотке крови у больных с COVID-19 в постковидном периоде, где \*\* - уровень статистической значимости  $p\leq0,05$

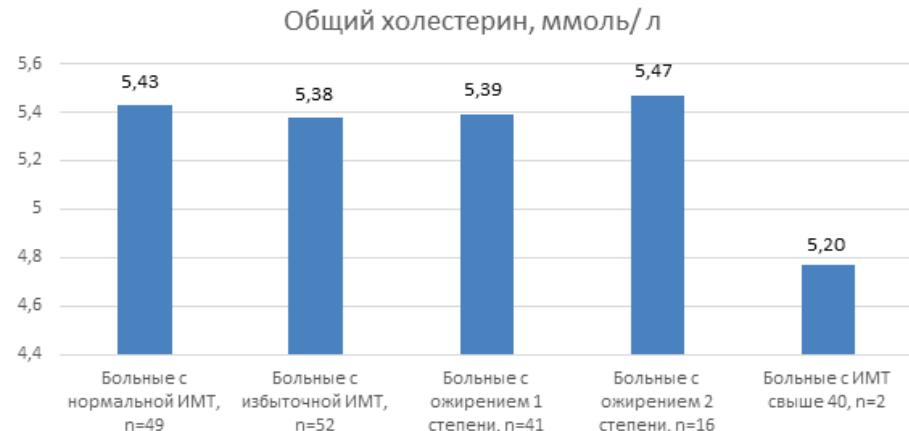


Рис. 2. Медиана общего холестерина в сыворотке крови у больных с COVID-19 в постковидном периоде, где \*\* - уровень статистической значимости  $p\leq0,05$

Таблица 3

## Корреляция ИМТ с уровнем липидов и глюкозы в сыворотке крови у обследуемых в постковидный период

	ТГ	ОХС	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	ХС ЛПОНП	$K_a$	Глюкоза	ОХС+Глюкоза
ИМТ	0,378** 0,000		-0,241** 0,000		0,366** 0,000	0,232** 0,000	0,233** 0,000	0,155** 0,01
ТГ		0,255** 0,000	-0,290** 0,000	0,166** 0,002	0,983** 0,000	0,436** 0,000	0,275** 0,000	0,365** 0,000
ОХС			0,153** 0,004	0,758** 0,000	0,255** 0,000	0,209** 0,000		0,585** 0,000
ХС ЛПВП	-0,290** 0,000	0,153** 0,004			-0,280** 0,000	-0,640** 0,000	-0,152** 0,005	
ХС ЛПНП		0,758** 0,000			0,160** 0,003	0,297** 0,000		0,524** 0,000
ХС ЛПОНП						0,425** 0,000	0,266** 0,000	0,358** 0,000
$K_a$		0,209** 0,000					0,198** 0,000	0,267** 0,000
Глюкоза						0,198** 0,000		0,522** 0,000

\*\* Различия значимы при  $p \leq 0,01$  (двуихсторонняя).

чительным ростом в первую очередь ТГ, ЛПОНП,  $K_a$ , глюкозы. Среди всех биохимических параметров, ассоциированных с метаболизмом липидов, большее значение имеет антиатерогенная фракция липидов ХС ЛПВП, которая отрицательно коррелировала с ИМТ. Низкий уровень антиатерогенной фракции липидов свидетельствует, что эти больные находятся в группе с наибольшим риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В постковидный период увеличение биологической константы происходит за счет нарушения метаболизма углеводного обмена. Возможно, повышение уровня глюкозы в крови обусловлено нерациональным питанием с углеводной доминантой: пристрастием к сладостям и дефицитом полноценных белков.

В условиях серьезного дефицита энергии срабатывает сопряженность этих двух слагаемых: увеличение содержания глюкозы приводит к снижению уровня холестерина и наоборот. Превышение константы (10 ммоль/л) указывает на серьезность метаболических нарушений. Вместе с тем выявленное повышение уровня глюкозы и холестерина можно рассмотреть как показатель риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы, атеросклероза и заболеваний печени.

Полученные нами данные согласуются с литературными данными дру-

гих исследователей, в подавляющем большинстве с зарубежными, и отражают общую тенденцию: чем выше масса тела, тем более отягощенность заболевания [5, 6, 10].

**Заключение.** Выявленные в нашем исследовании особенности изменения содержания глюкозы и общего холестерина у лиц в постковидный период зависят от степени ожирения и поражения легких. Гиперхолестеринемия и гипергликемия выражены во всех группах исследования независимо от тяжести болезни и массы тела. Пик встречаемости гипергликемии до 56% приходится на больных с инфекцией SARS-CoV-2 с морбидным ожирением и до 15% на лиц с тяжелым поражением легких (50-75%) по сравнению с больными без поражения легких. Во всех группах больных в постковидный период величина константы оставалась высокой за счет существенного повышения концентрации глюкозы в крови натощак, что указывает на дисфункцию печени или полное истощение внутренних субстратно-энергетических резервов организма, что свидетельствует о торможении механизмов распада липидов и доминировании в общей биоэнергетике углеводного звена метаболизма. Рост активности уровня глюкозы и снижение холестерина указывают на постепенный переход с использования преимущественно жиров на использование глюкозы. Таким образом, лица, перенесшие COVID-19,

по сумме ОХС и глюкозы имеют повышенную биологическую константную десятку и находятся в группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нуждаются в дальнейшем наблюдении, лечении и реабилитации.

## Литература

1. Рослый И.М. Правила чтения биохимического анализа: Руководство для врачей. 3-е изд., испр. и доп. / И.М. Рослый, М.Г. Водолажская. М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2020. 112 с.
2. Rosly I.M. Biochemical Analysis reading rules: a guide for physicians. - 3-rd ed., rev. and add / I.M. Rosly, M.G. Vodolazhskaya. M.: LLC Medical Information Agency. 2020. 112 p.
3. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry / N.S. HYPERLINK "https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Hendren+NS&cauthor\_id=33200947" Hendren [et al.] // Circulation. 2020. No. 143 (2). P. 135-144. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936.101586.
4. Effect of oral L-Glutamine supplementation on Covid-19 treatment / M. Cengiz [et al.] // Clin. Nutr. Exp. 2020. № 33. P. 24–31. [CrossRef] [PubMed]. DOI: 10.1016/j.jclynex.2020.07.003.
5. Covid19.who.int. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021. Available online: <https://covid19.who.int/> (accessed on 2 September 2021).
6. Clinical Outcomes in 55 Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen / Y. Wang, L. Liu, X. Wang, N. Luo, L. Li // Infect. Dis. 2020. No. 221. P. 1770–1774. [CrossRef] [PubMed]. DOI: 10.1093/infdis/jiaa119.
7. Letter by Li and Lu Regarding Article, "Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry" / Y. Li, G. Lu. // Circulation. 2021. No. 144 (1). – P. 128-136. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054075.
8. Microbiota and Gut-Lung Connection / S. Anand, S.S. Mande Diet // Front. Microbiol. 2018. No. 9. P. 2147. [CrossRef]. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02147.
9. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain / F.L. Greenway // International Journal of Obesity. 2015. No. 39 (8). P. 1188–1196. View at: Publisher Site | Google Scholar. DOI: 10.1038/ijo.2015.59.
10. Poor nutritional status, risk of sarcopenia and nutrition related complaints are prevalent in COVID-19 patients during and after hospital admission / N.J. Wierdsma, H.M. Kruizenga, L.A. Konings [et al.] // Acta Biomed. 2020. No. 91 (1). P. 161-164. DOI: 10.23750/abm.v91il.9402.
11. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 – preliminary report / J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil, E. Hohmann, H.Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline [et al.] // N. Engl. J. Med. 2020. No. 383. P. 1813–1826. [CrossRef]. DOI: 10.1056/NEJMmc2022236.

## АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

К.О. Пашинская, А.В. Самодова, Л.К. Добродеева

# ВЗАИМОСВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКОВ КРОВИ С СОСТОЯНИЕМ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЖИТЕЛЕЙ АРХИПЕЛАГА ШПИЦБЕРГЕН В ПЕРИОД ПОЛЯРНОГО ДНЯ

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.25

УДК 612.114: [612.017.1+612.017.2]

Представлены данные по содержанию транспортных белков системы крови во взаимосвязи с состоянием иммунной системы у лиц, проживающих в экстремально-неблагоприятных условиях архипелага Шпицберген. Установлено, что у жителей архипелага Шпицберген при недостаточности оксигенации тканей происходит активизация миграции клеток в ткани. Снижение уровня лимфоцитов в циркуляции обуславливает нарушение регуляции иммунных реакций с накоплением внеклеточных форм рецепторов, циркулирующих иммунных комплексов. В условиях гипоксии у лиц, проживающих на архипелаге Шпицберген, повышается потребность в транспортных компонентах системы крови: гаптоглобина, трансферрина и IgM.

**Ключевые слова:** нейтропения, лимфопения, свободные формы клеточных рецепторов, иммунные комплексы, гаптоглобин, трансферрин, иммуноглобулины, арх. Шпицберген.

The article presents data on the content of transport proteins of the blood system in relation to the state of the immune system in people living in extremely unfavorable conditions of the Svalbard archipelago. It has been established that the inhabitants of the Svalbard archipelago have an activation of cell migration into tissues in case of insufficient oxygenation of tissues. A decrease in the level of lymphocytes in the circulation causes a violation of the regulation of immune reactions with the accumulation in the blood of extracellular forms of receptors, circulating immune complexes. People living in the Svalbard archipelago have an increased need for transport components of the blood system: haptoglobin, transferrin and IgM.

**Keywords:** neutropenia, lymphopenia, free forms of cell receptors, immune complexes, haptoglobin, transferrin, immunoglobulins, the Svalbard archipelago.

**Введение.** Физиологические, биохимические и иммунологические реакции организма, как правило, протекают на фоне количественных изменений содержания транспортных компонентов системы крови, в том числе альбуминов, липопротеидов, гаптоглобина, трансферрина, а2-макроглобулина и иммуноглобулинов. Влияние комплекса неблагоприятных факторов Севера и Арктики проявляется в изменении внутренней среды организма человека, включая изменение содержания транспортных белков и параметров системы крови. Северная тканевая гипоксия, низкая температура воздуха, дефицит освещенности, напряжение иономагнитного возмущения оказывают неоднозначное влияние

на адаптационные перестройки и могут приводить к истощению резервных возможностей организма [2-4]. Изменение содержания компонентов транспортных систем крови связано с функциональным состоянием организма и направлено на поддержание гомеостаза с участием в регуляции состояния иммунной системы.

Проведение исследований на архипелаге Шпицберген затруднено и немногочисленно, что обуславливает недостаточность данных о рисках здоровью человека.

**Цель** работы – установить состояние транспортных компонентов системы крови и иммунной системы у людей, проживающих и работающих в экстремально-неблагоприятных условиях архипелага Шпицберген.

**Материал и методы.** Обследовали 75 жителей пос. Баренцбург архипелага Шпицберген, 46 женщин и 29 мужчин, и 79 жителей Архангельской области, практически здоровых на момент обследования, из них 58 женщин и 21 мужчина в трудоспособном возрасте с 20 до 60 лет в период полярного дня (июль-август 2017 г.). Все исследования проведены при условии подписания волонтерами информированного согласия и в соответствии

с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.). Работа одобрена и утверждена комиссией по биомедицинской этике при Федеральном исследовательском центре комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова Уральского отделения Российской академии наук (протокол № 5 от 11.02.2022).

Комплекс иммунологического обследования включал изучение количества и соотношения клеток гемограммы, фагоцитарной активности нейтрофилов в мазках, окрашенных по методу Романовского-Гимза, выделение мононуклеаров из периферической крови по методу А. Войтн [12]. Содержание зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), предшественников В-лимфоцитов (CD10+), В-лимфоцитов (CD19+), Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71+), Т-лимфоцитов с рецептором к Fc-фрагменту иммуноглобулинов (CD23+), лимфоцитов, подготовленных к апоптозу с рецептором Fas-R (CD95+) изучали методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием монокlonальных антител («МедБиоСпектр»,

Институт физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова УрО РАН, Архангельск: **ПАШИНСКАЯ Ксения Олеговна** – м.н.с., nefksu@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6774-4598, **САМОДОВА Анна Васильевна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., annapoletaeva2008@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9835-8083, **ДОБРОДЕЕВА Лилия Константиновна** – д.м.н., проф., гл.н.с., директор, dobrudeevalk@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5080-6502.

«Сорбент», г. Москва) у жителей архипелага Шпицберген в связи с проведением исследований в сложных экспедиционных и климатогеографических условиях и методом проточной цитометрии с помощью аппарата Epics XL фирмы Beckman Coulter (США) реактивами «Immunotech a Beckman Coulter Company» (Франция) у жителей Европейского Севера РФ. Независимо от метода фенотипирования лимфоцитов полученные результаты фактически полностью соответствовали (при сравнении двух методов фенотипирования лимфоцитов у жителей Европейского Севера).

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Evolis» (Bio-RAD) с использованием диагностических наборов определяли содержание гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgE), цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10), свободных форм рецепторов к трансферрину (sCD71), молекулы межклеточной адгезии L-селектина (sCD62L) и рецепторов, участвующих в апоптозе (sApo-1/Fas), Fas-лиганды (sFasL). Сыворотку получали путем центрифugирования венозной крови в течение 20 мин при 1500 об./мин. в пластиковых пробирках с активатором свертывания после отстаивания в вертикальном положении и хранили при температуре -70°C в пробирках Эппendorфа до проведения анализа. Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови определяли в реакции преципитации с использованием ПЭГ-6000 (3,5%, 4,0% и 7,5%).

Математический и статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel MX» и «SPSS Statistics 21.0».

**Результаты и обсуждение.** У жителей архипелага Шпицберген по сравнению с жителями Европейского Севера установлена более высокая частота регистрации повышенных концентраций гемоглобина (29,8 против 7,6%), эритроцитоза (57,6 против 31,6%), тромбоцитоза (23,7 против 5,1%), что свидетельствует о наличии риска формирования гипоксического состояния в результате ускоренного эритропоэза при сочетании с увеличением содержания фетального гемоглобина в условиях Севера и Арктики [5].

Для обследованных жителей, проживающих в экстремально-дискомфортных условиях архипелага Шпицберген, характерна высокая частота

регистрации лейкопении (21,3 против 8,9%), нейтропении (32,4 против 10,1%), лимфопении (18,7 против 16,4 %), моноцитопении (29,3 против 1,27%),  $p < 0,01$ -0,001 (рис. 1), что свидетельствует об усилении миграции клеток крови в ткани при развитии тканевой гипоксии.

Увеличение миграции лимфоцитов в ткани подтверждается более высокой частотой регистрации дефицита зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), лимфоцитов с рецептором к трансферрину (CD71+) и лимфоцитов с рецептором к апоптозу (CD95+) в 92,1; 45,3; 88,1; 89,3%. На фоне недостаточности содержания зрелых Т-клеток у жителей архипелага Шпицберген установлены повышенные уровни содержания цитотоксических лимфоцитов (CD8+), лимфоцитов, способных к пролиферации (CD10+), В-лимфоцитов (CD19+) в 10,7; 13,4; 16,0% соответственно (рис. 2).

У лиц, проживающих в экстремально неблагоприятных условиях Арктики, регистрируется высокая частота повышенных концентраций ЦИК в 56-100%. Высокий уровень ЦИК ассоци-

ируется с недостаточностью системы комплемента, фагоцитарной защиты [3]. Однако для обследуемых лиц, проживающих на архипелаге Шпицберген, в 30,9% характерен повышенный уровень фагоцитарной активности нейтрофилов – 91,0±1,38% с интенсивностью фагоцитоза 17,9±1,75 шт., дефицит активных фагоцитов установлен в 13,3%.

Известно, что активизация фагоцитоза происходит в период полярного дня. В период полярного дня у жителей архипелага Шпицберген фагоцитарная активность выше по сравнению с жителями Европейского Севера (69,25±1,19 против 46,05±0,69%,  $p < 0,001$ ), что подтверждает данные о возрастании уровня фагоцитарной активности по мере увеличения жесткости климатогеографических условий территории [2]. Неблагоприятные экологические факторы в ранние сроки повышают активность фагоцитов, но в дальнейшем истощение резервных возможностей может проявиться снижением активности фагоцитоза и его интенсивности [1].

В экстремально неблагоприятных

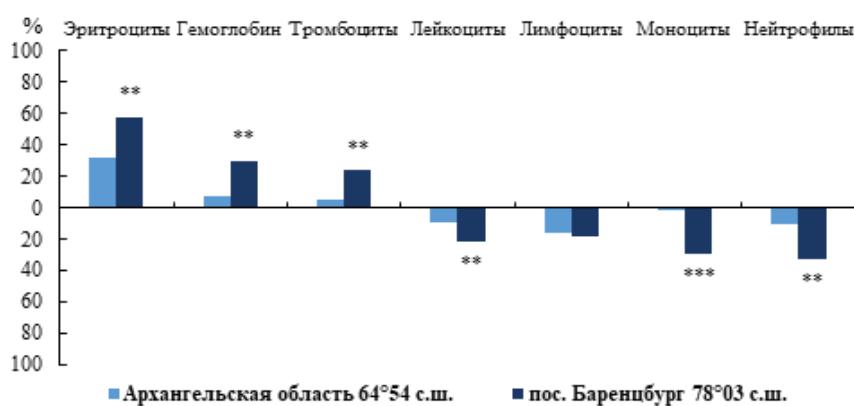


Рис. 1. Частота регистрации повышенных и пониженных уровней параметров системы крови у лиц, проживающих на арх. Шпицберген. На рис. 1 и 2 статистическая значимость различий по сравнению с жителями Европейского Севера \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

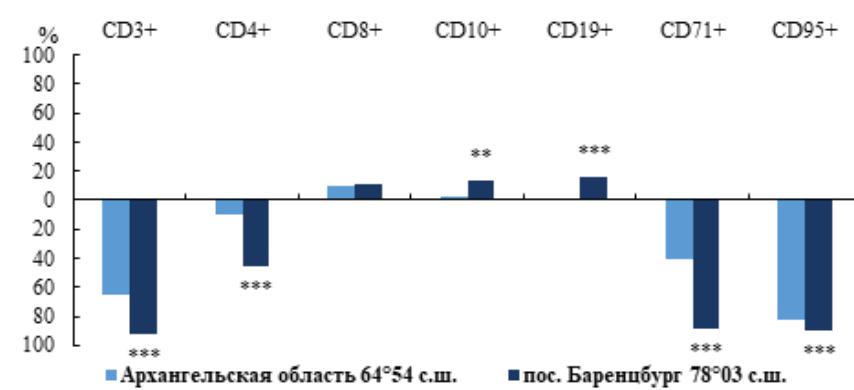


Рис. 2. Частота регистрации повышенных и пониженных уровней лимфоцитов основных фенотипов у жителей арх. Шпицберген

условиях Арктики выше частота регистрации внеклеточного пула рецепторов к трансферрину sCD71 (70,6 против 40,5%), молекуле межклеточной адгезии sCD62L (53,3 против 27,8 %), свободного пула рецепторов, участвующих в процессе апоптоза иммунокомпетентных клеток sAPO-1/Fas (28,1 против 16,5%) и sFasL (13,6 против 7,6%)  $p < 0,05-0,001$ . Накопление внеклеточного пула рецепторов свидетельствует о шеддинге рецепторов при отсутствии необходимости или возможности клеток реагировать на биологически активное вещество или сигнал [3].

У обследованных жителей архипелага Шпицберген уровни содержания провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  ( $11,86 \pm 3,22$  пг/мл), IL-6 ( $5,40 \pm 0,29$  пг/мл), TNF- $\alpha$  ( $14,05 \pm 0,70$  пг/мл) находятся в пределах физиологических границ, повышенных уровней не выявлено.

Таким образом, состояние иммунной системы у лиц, проживающих в экстремально-неблагоприятных условиях Арктики, характеризуется активизацией миграционных процессов в условиях тканевой гипоксии и высоким уровнем содержания ЦИК, свободных форм рецепторов.

У жителей архипелага Шпицберген по сравнению с жителями Европейского Севера установлены более высокий уровень содержания и частота регистрации повышенных концентраций гаптоглобина, трансферрина и IgM (рис. 3).

Средний уровень содержания гаптоглобина в крови выше у жителей архипелага Шпицберген по сравнению с жителями Европейского Севера ( $1865,12 \pm 22,18$  против  $1194,86 \pm 32,25$  мг/л;  $p < 0,001$ ) с частотой повышенных концентраций в 17,3% против 1,26% соответственно (рис. 3). Увеличение содержания гаптоглобина объясняется потребностью связывания гемоглобина, высвобождающегося при лизисе эритроцитов в циркуляции при снижении их энергообеспеченности или нарушении целостности мембранны [6, 10]. При гипоксической нагрузке на организм повышенный спад эритроцитов компенсируется интенсивным кроветворением [5, 6].

У жителей архипелага Шпицберген выше средний уровень содержания трансферрина ( $496,05 \pm 57,02$  против  $295,60 \pm 3,65$  мг/дл;  $p < 0,01$ ) и частота повышенных его концентраций (43,6% против 31,8% соответственно) (рис. 3). Увеличение содержания трансферрина в крови ассоциировано с повы-



Рис. 3. Матрица изменения содержания транспортных компонентов системы крови у жителей архипелага Шпицберген: \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий при сравнении показателей с практически здоровыми жителями Европейского Севера РФ

шением концентрации сывороточного рецептора к трансферрину sCD71 (с  $3770 \pm 134$  до  $6960 \pm 199$  нг/мл;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует об увеличении транспорта необходимого количества железа для поддержания эритропоэза в условиях высоких широт. Выраженная активизация перераспределения железа с увеличением сывороточного рецептора к трансферрину свидетельствует о сокращении резервных возможностей активизации иммунной системы в условиях тканевой гипоксии.

При увеличении содержания трансферрина у жителей архипелага Шпицберген установлено снижение общего уровня содержания лимфоцитов преимущественно за счет зрелых Т-лимфоцитов CD3+, Т-хелперов CD4+, В-лимфоцитов CD19+, лимфоцитов с рецептором к трансферрину CD71+ и лимфоцитов, меченных к апоптозу CD95+ (табл. 1). В 90,9% у

обследованных жителей архипелага Шпицберген увеличение концентрации трансферрина ассоциировано со снижением содержания лимфоцитов с мембранным рецептором к трансферрину (CD71+), что отражает процессы саморегуляции по типу обратной связи на уровне изменения рецепторной чувствительности клеток или шеддинга в межклеточную среду.

Фотопериодичность и напряженность иономагнитной обстановки являются специфическими факторами высоких широт, воздействуя на иммунную систему. Архипелаг Шпицберген находится в области Земли с максимальной напряженностью геомагнитного поля [7]. Показано, что под влиянием магнитных возмущений происходит ингибиция функциональной активности клеточных рецепторов за счет изменения расстояния между лигандами и рецепторами со снижением

#### Таблица 1

Содержание фенотипов лимфоцитов в крови при увеличении концентраций трансферрина у жителей архипелага Шпицберген

Показатель	Содержание трансферрина в норме	Повышенные концентрации трансферрина	Референсные пределы содержания
Уровень трансферрина, мг/дл	$222,0 \pm 4,72$	$558 \pm 8,96^{***}$	170–340
Содержание лимфоцитов, $10^9$ кл/л	$2,37 \pm 0,25$	$1,88 \pm 0,18^{**}$	1,5–4,0
CD3+, $10^9$ кл/л	$0,79 \pm 0,14$	$0,56 \pm 0,08^*$	1,0–2,0
CD10+, $10^9$ кл/л	$0,46 \pm 0,05$	$0,41 \pm 0,04$	0,05–0,6
CD4+, $10^9$ кл/л	$0,66 \pm 0,06$	$0,42 \pm 0,07^*$	0,4–0,8
CD8+, $10^9$ кл/л	$0,43 \pm 0,09$	$0,33 \pm 0,04$	0,2–0,6
CD19+, $10^9$ кл/л	$0,72 \pm 0,07$	$0,32 \pm 0,04^{**}$	0,1–0,7
CD71+, $10^9$ кл/л	$0,47 \pm 0,11$	$0,28 \pm 0,05^*$	0,5–1,0
CD95+, $10^9$ кл/л	$0,43 \pm 0,07$	$0,28 \pm 0,03^*$	0,5–1,12

Примечание. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  – статистическая значимость различий содержания фенотипов лимфоцитов при повышенных концентрациях трансферрина; \*\*\*  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий в уровне содержания трансферрина.

Таблица 2

## Содержание фенотипов лимфоцитов в крови при увеличении концентраций IgM у жителей арх. Шпицберген

Показатель	Содержание IgM в норме	Повышенные концентрации IgM	Референсные пределы содержания
Содержание IgM, г/л	1,52±0,06	2,84±0,12***	0,70–1,9
Содержание лимфоцитов, 10 <sup>9</sup> кл/л	2,09±0,07	2,31±0,09*	1,5–4,0
CD3+, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,58±0,03	0,74±0,07*	1,0–2,0
CD10+, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,41±0,02	0,49±0,06	0,05–0,6
CD4+, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,44±0,02	0,54±0,06	0,4–0,8
CD8+, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,34±0,02	0,48±0,04*	0,2–0,6
CD19+, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,39±0,03	0,54±0,05*	0,1–0,7
CD71+, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,27±0,02	0,41±0,04**	0,5–1,0
CD95+, 10 <sup>9</sup> кл/л	0,32±0,02	0,37±0,04	0,5–1,12

Примечание. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  – статистическая значимость различий содержания фенотипов лимфоцитов при повышенных концентрациях IgM; \*\*\* $p < 0,001$  – статистическая значимость различий в содержании IgM.

в крови Т-лимфоцитов с рецепторами CD3+, CD5+, CD71+, CD95+. Установлено, что в магнитовозмущенные дни резко увеличивается содержание ЦИК с отсутствием изменений со стороны сывороточных иммуноглобулинов [2,8].

У жителей архипелага Шпицберген концентрации IgM (1,74±0,09 г/л), IgG (7,56±0,34 г/л), IgA (1,98±0,08 г/л) и IgE (63,60±10,47 МЕ/мл) находятся в физиологических пределах содержания со смещением содержания IgM к верхней границе нормы и IgA, IgG к нижним пределам содержания. Повышенные концентрации IgM и IgE установлены в 26,7 и 12,0% соответственно. Дефицит содержания IgA, IgG регистрируется в 22,7 и 46,7% (рис. 3). Увеличение содержания IgM на фоне дефицита IgG свидетельствует об ингибиции переключения синтеза Ig класса M на G. Ухудшение выработки высокояффинных IgG происходит при перепрограммировании В-лимфоцитов на гликолитический метаболизм в условиях гипоксии [9,13].

Снижение содержания сывороточного IgA является негативным сдвигом при воздействии климатогеографических факторов у жителей Севера и Арктики (рис. 3). С низким уровнем IgA коррелируют недостаточная плотность кислорода в атмосфере, повышенная влажность воздуха [2].

У жителей архипелага Шпицберген повышение концентраций IgM ассоциировано с увеличением уровня лимфоцитов преимущественно за счет повышения содержания зрелых Т-лимфоцитов CD3+, цитотоксических лимфоцитов CD8+, В-лимфоцитов CD19+ и лимфоцитов с рецептором к трансферрину CD71+ (табл. 2).

Повышенные концентрации иммуноглобулинов могут приводить к повреждающему действию за счет активации синтеза цитокинов и антителозависимой цитотоксичности лимфоцитов с повышением продуктов повреждения тканей и клеток. Увеличение концентраций IgM, сопряженное с увеличением уровня ЦИК на фоне дисбаланса сывороточных иммуноглобулинов у жителей архипелага Шпицберген, отражает риск срыва адаптационных перестроек. Повышенные концентрации ЦИК в крови обусловлены нарушением эффективности их клиренса, что приводит к их отложению на мембранных, стенках сосудов с нарушением микроциркуляции [2,3].

**Заключение.** В экстремально-неблагоприятных условиях Арктики у жителей архипелага Шпицберген про-

исходит активизация миграции клеток в ткани, обусловленная тканевой гипоксией. Снижение содержания циркулирующих нейтрофилов и макрофагов компенсируется увеличением активности и интенсивности фагоцитоза. Снижение уровня лимфоцитов преимущественно зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, лимфоцитов с рецептором к трансферрину и лимфоцитов с рецептором к апоптозу обусловливает риск развития иммунодефицитного состояния.

У жителей архипелага Шпицберген увеличивается потребность в транспортных белках системы крови. Увеличение содержания гаптоглобина объясняется недостаточностью оксигенации тканей с увеличением лизиса эритроцитов. Повышение содержания трансферрина, ассоциированное с повышением концентрации сывороточного рецептора к трансферрину sCD71, свидетельствует об увеличении транспорта необходимого количества железа для поддержания эритропоэза в условиях высоких широт.

Увеличение содержания IgM отражает в определенной степени активацию аутоантителообразования. IgM относятся к аутоантителам, выполняя регуляторные функции по сохранению гомеостаза, однако по типу обратной связи тормозится антителообразование на другие антигены [11]. Активность синтеза аутоантител зависит от уровня содержания аутоантител [3]. Увеличение аутоантител у жителей архипелага Шпицберген может быть обусловлено нарушением проницаемости мембран при повреждающем действии повышенных концентраций ЦИК [8]. Увеличение

концентраций IgM, сопряженное с увеличением уровня ЦИК, у жителей архипелага Шпицберген отражает риск срыва адаптационных перестроек.

У жителей архипелага Шпицберген увеличение внеклеточных форм рецепторов лимфоцитов в крови свидетельствует о шеддинге рецепторов при отсутствии возможности реагировать на сигнал, в том числе в результате изменения расстояния между лигандами и рецепторами с нарушением их взаимодействия. Увеличение внеклеточного пула рецепторов на фоне дефицита активных фагоцитов свидетельствует о риске недостаточности утилизации продуктов адаптационных реакций.

*Фрагмент работы по изучению особенностей иммунного статуса у жителей архипелага Шпицберген поддержан грантом РНФ № 22-25-20135 «Выявление иммунологических критериев риска сосудистых катарстроф у лиц, работающих в Арктике» (руковод. д.м.н., проф. Л.К. Добродеева).*

## Литература

1. Беседин А.В., Калуцкий В.П. Особенности функциональной активности фагоцитов при воздействии магнитных полей различного происхождения // Вестник Уральской медицинской академии. Тематический выпуск по аллергологии и иммунологии. 2009. № 2/1. С. 20-21.

Besedin A.V., Kalutsky V.P. Features of the functional activity of phagocytes when exposed to magnetic fields of various origin // Bulletin of the Ural academic science. Thematic issue on allergology and immunology. 2009. No. 2/1. P. 20-21.

2. Добродеева Л.К. Иммунологическое районирование. Сыктывкар: Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук, 2001. 112 с.

Dobrodeeva L.K. Immunological zoning. Syktyvkar: Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2001. 112 p.

3. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Каракина О.Е. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. 198 с.

Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Karyakina O.E. Relationships in the immune system. Yekaterinburg: RIO UrB RAS, 2014. 198 p.

4. Добродеева Л.К., Патракеева В.П. Влияние миграционных и пролиферативных процессов лимфоцитов на состояние иммунного фона человека, проживающего в условиях высоких широт. Екатеринбург: УрО РАН, 2018. 200 с.

Dobrodeeva L.K., Patrakeeva V.P. Influence of migratory and proliferative processes of lymphocytes on the state of the immune background of a person living in high latitudes. Yekaterinburg: UrB RAS, 2018. 200 p.

5. Ким Л.Б. Гипоксия на Крайнем Севере – миф или реальность // Проблемы сохранения здоровья и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Арктике: материалы II научно-практической конференции. СПб., 2019. С.67-71.

Kim L.B. Hypoxia in the Far North is a myth or reality // Problems of preserving health and ensuring sanitary and epidemiological well-being of the population in the Arctic: materials of the II scientific conference. St. Petersburg, 2019. 67-71.

Kim L.B. Hypoxia in the Far North is a myth or reality // Problems of preserving health and ensuring sanitary and epidemiological well-being of the population in the Arctic: materials of the II scientific conference. St. Petersburg, 2019. 67-71.

scientific and practical conference. Saint Petersburg, 2019. P.67-71.

6. Марачев А.Г. Морфофункциональные основы адаптации и патологии легких, сердца и красной крови человека в условиях Крайнего Севера: автореф. дис.... д-ра мед. наук. М., 1980. 60 с.

Marachev A.G. Morphological and functional bases of adaptation and pathology of the lungs, heart and red blood of a person in the conditions of the Far North: abstract of the dissertation of a doctor of medical sciences. Moscow, 1980. 60 p.

7. Медико-биологические исследования на Шпицбергене как действенный подход для изучения биоэффективности космической погоды / Н.К. Белишева [и др.] // Вестник Кольского научного центра РАН. 2010. С. 26-33.

Medico-biological research on Svalbard as an effective approach for studying the bioefficiency of space weather / N.K. Belisheva [and et.al.] // Bulletin of the Kola Science Center RAS. 2010. P. 26-33.

8. Типисова Е.В. Соотношение содержания кортизола и иммуноглобулинов в периферической крови человека в экстремальных климатических условиях: автореф. ... дис. к.б.н. Архангельск, 1999. 125 с.

Tipisova E.V. The ratio of the content of cortisol and immunoglobulins in human peripheral blood in extreme climatic conditions: dissertation

abstract for the degree of candidate of biological sciences. Arkhangelsk, 1999. 125 p.

9. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксийного сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2020. Т. 4, № 4. С. 207-213.

Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia // Russian medical inquiry. 2020. Vol. 4, No. 4. P. 207-213.

10. Хаснуллин В.И., Хаснуллин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. 2012. № 1. С. 3-11.

Khasnulin V.I., Khasnulin P.V. Modern ideas about the mechanisms of formation of northern stress in humans at high latitudes // Human Ecology. 2012. No. 1. P. 3-11.

11. Щеголева Л.С. Резервные возможности иммунного гомеостаза у человека на Севере. Екатеринбург: УрО РАН, 2007. 206 с.

Shchegoleva L.S. Reserve capabilities of immune homeostasis in humans in the North. Yekaterinburg: UrB RAS, 2007. 206 p.

12. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow // Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 1968. Vol. 21. P. 97.

13. Krzywinska E., Stockman C. Hypoxia, metabolism and immune cell function // Biomedicines. 2018. Vol. 6. No. 2. P. 56-76.

Т.Е. Бурцева, С.С. Слепцова, Н.М. Гоголев, О.А. Вихрева, Л.Н. Афанасьева, А.М. Никитина

## ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА В АРКТИЧЕСКИХ РАЙОНАХ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.26

УДК 616-053.2(571.56)

В статье представлен анализ основных медико-демографических показателей охраны здоровья матери и ребенка в 13 арктических районах Республики Саха (Якутия). Показано, что в исследуемый период отмечаются снижение численности населения и при этом высокие показатели рождаемости, высокие показатели общей смертности, существенное снижение показателя младенческой смертности, высокие показатели заболеваемости детей.

**Ключевые слова:** демография, рождаемость, смертность, заболеваемость, Арктика, Якутия.

The article presents an analysis of the main medical and demographic indicators of maternal and child health in 13 Arctic regions of the Republic of Sakha (Yakutia). It is shown that during the study period there is a decrease in the population, and despite this, high birth rates, high overall mortality rates, a significant decrease in infant mortality, high rates of child morbidity.

**Keywords:** demography, fertility, mortality, morbidity, Arctic, Yakutia.

**БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., доцент, проф. Медицинского института Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова; зав. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru;

Медицинский институт СВФУ им. М.К. Аммосова: **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, **ГОГОЛЕВ Николай Михайлович** – к.м.н., доцент, директор, **АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна** – к.м.н., доцент; министр здравоохранения РС (Я), **НИКИТИНА Алена Михайловна** – аспирант; гл. врач Республиканского центра общественного здоровья и медицинской профилактики РС(Я); **ВИХРЕВА Ольга Анатольевна** – к.ф.-м.н., доцент Института математики и информатики СВФУ.

**Введение.** Промышленное освоение арктических территорий России является одним из приоритетов развития государства. В сложившихся геополитических условиях это приобретает особую значимость [3, 4]. В связи с этим развитие такого важного направления медицины, как арктическая медицина, требует консолидации и сотрудничества [1, 6]. Определить

исходную ситуацию здравоохранения арктических территорий возможно при анализе основных медико-демографических показателей – индикаторов общественного здоровья [2, 5, 6]. Состояние здоровья детей и подростков в Арктике всегда имело приоритетное значение. За последние годы приняты и реализованы масштабные федеральные программы по охране здоро-

Таблица 1

## Численность детского населения арктических районов Республики Саха (Якутия)

Район	Численность детей		Абсолютный прирост (на сколько единиц показатель 2022 г. > или < показателя 2000 г.)	Темп прироста, %
	2000 г.	2022 г.		
Абыйский	1541	783	-758	-49
Аллаиховский	1072	638	-434	-40
Анабарский	1256	1029	-227	-18
Булунский	2812	1986	-826	-29
Верхнеколымский	1659	745	-914	-55
Верхоянский	4229	2357	-1872	-44
Жиганский	1352	1282	-70	-5
Момский	1735	1253	-482	-28
Нижнеколымский	1892	1016	-876	-46
Оленекский	1517	1488	-29	-2
Среднеколымский	2966	2047	-919	-31
Усть-Янский	2952	1791	-1161	-39
Эвено-Бытантайский	799	787	-12	-2
Средняя по арктическим районам	25782	17202	-8580	-33
по РС (Я)	306208	224438	-81770	-27

Таблица 2

## Показатель рождаемости в арктических районах Республики Саха (Якутия)

Район	Рождаемость (на 1000 населения)		Абсолютный прирост (на сколько единиц показатель 2022 г. > или < показателя 2000 г.)	Темп прироста, %
	2000 г.	2022 г.		
Абыйский	15,4	13,3	-2,1	-14
Аллаиховский	15,3	18,1	2,8	18
Анабарский	19,7	19,4	-0,3	-2
Булунский	14,6	10,6	-4	-27
Верхнеколымский	10,0	12,4	2,4	24
Верхоянский	15,0	13,0	-2	-13
Жиганский	12,6	15,1	2,5	20
Момский	17,3	11,0	-6,3	-36
Нижнеколымский	11,6	10,4	-1,2	-10
Оленекский	11,6	16,1	4,5	39
Среднеколымский	13,9	12,1	-1,8	-13
Усть-Янский	9,0	15,3	6,3	70
Эвено-Бытантайский	22,6	20,2	-2,4	-11
Средняя по арктическим районам	14,5	14,4	-0,1	-1
по РС (Я)	13,5	11,9	-1,6	-12

сти снизился на 0,1 единицу и темп убыли составил всего 1%. Стабильно высокие показатели рождаемости отмечаются в тех же районах, где сохранена численность населения, это Анабарский и Булунский районы. Прирост показателя рождаемости в следующих районах: Аллаиховский 18%, Верхнеколымский 24, Жиганский 20, Оленекский 39, Усть-Янский 70%. Наибольшее снижение показателя рождаемости в двух районах: Булунском (27%) и Момском (36%).

Показатель смертности стабильно выше общереспубликанского и не имеет тенденции к снижению. За 2000-2022 гг. данный показатель снизился на 0,3%, темп убыли составил всего 3%. Высокий темп прироста показателя смертности населения отмечается в Абыйском (36%), Аллаиховском (54), Верхнеколымском (41), Оленекском (16), Среднеколымском (20), Усть-Янском (21%) районах. Темп убыли показателя смертности в 3 районах: Анабарском (-39%), Булунском (-21), Эвено-Бытантайском (-37%).

Как показано в табл. 3, за изучаемый период существенно повысилась смертность детского населения. Так, наиболее высокий темп прироста в следующих районах: Нижнеколымском, Усть-Янском, Аллаиховском.

Модернизация и совершенствование маршрутизации беременных позволили за изучаемый период существенно снизить показатель младенческой смертности в республике в целом и ряде арктических районов. В целом по всем арктическим районам показатель младенческой смертности снизился на 72% и в 2022 г. составил 7,9%. Так, по данным табл. 4, восемь районов в 2022 г. не допустили случаев младенческой смертности. Прирост показателя младенческой смертности только в Верхнеколымском районе. Можно смело сказать, что эти показатели демонстрируют истоки феноменальной жизнеспособности народа в резко континентальных условиях жизни в Арктике. Раскрыт огромный резерв по сохранению здоровья населения в Арктике при создании и организации эффективной системы в практической перинатологии и педиатрии. И, видимо, это не предел.

Как показано в табл. 5, средний показатель заболеваемости детского населения в арктических районах Республики Саха (Якутия) повысился на 24%. Однако при рассмотрении динамики показателя за изучаемый период отмечается весьма широкий его диапазон. Есть даже районы, в которых

Таблица 3

**Показатель детской смертности в арктических районах  
Республики Саха (Якутия)**

Районы	Детская смертность 0-17 лет (на 10 000 детского населения)		Абсолютный прирост (на сколько единиц показатель 2022 г. > или < показателя 2005 г.)	Темп прироста, %
	2005 г.	2022 г.		
Абыйский	4,0	0	-4	-100
Аллаиховский	2,2	12,7	10,5	477
Анабарский	7,3	15,8	8,5	116
Булунский	0,7	0	-0,7	-100
Верхнеколымский	-	21,8		
Верхоянский	2,8	0	-2,8	-100
Жиганский	-	0		
Момский	0,6	0	-0,6	-100
Нижнеколымский	0,7	16,7	16	2286
Оленекский	2,5	12,0	9,5	380
Среднеколымский	2,1	4,1	2	95
Усть-Янский	2,1	14,6	12,5	595
Эвено-Бытантайский	-	11,0		
Итого по арктич. районам	1,9	8,4	6,5	342
по РС (Я)	1,3	4,6	3,3	254

Таблица 4

**Показатель младенческой смертности в арктических районах  
Республики Саха (Якутия)**

Район	Младенческая смертность на 1000 родившихся живыми		Абсолютный прирост (на сколько единиц показатель 2022 г. > или < показателя 2000 г.)	Темп прироста, %
	2000 г.	2022 г.		
Абыйский	25,0	0	-25	-100
Аллаиховский	30,8	20,2	-10,6	-34
Анабарский	95,9	14,1	-81,8	-85
Булунский	13,8	0	-13,8	-100
Верхнеколымский	15,9	20,8	4,9	31
Верхоянский	20,4	0	-20,4	-100
Жиганский	12,5	0	-12,5	-100
Момский	22,7	0	-22,7	-100
Нижнеколымский	22,5	0	-22,5	-100
Оленекский	27,4	14,3	-13,1	-48
Среднеколымский	7,1	0	-7,1	-100
Усть-Янский	22,5	0	-22,5	-100
Эвено-Бытантайский	54,1	33,9	-20,2	-37
Средняя по арктическим районам	28,5	7,9	-20,6	-72
по РС (Я)	17,6	3,9	-13,7	-78

Таблица 5

**Показатель заболеваемости детского населения в арктических районах Республики Саха (Якутия)**

Район	Заболеваемость детей (на 1000 населения)		Абсолютный прирост (на сколько единиц показатель 2022 г. > или < показателя 2000 г.)	Темп прироста, %
	2000 г.	2022 г.		
Абыйский	1783,3	2742,7	959,4	54
Аллаиховский	1518,7	2656,4	1137,7	75
Анабарский	1163,9	2102,0	938,1	81
Булунский	1443,5	1120,9	-322,6	-22
Верхнеколымский	1753,4	1284,4	-469	-27
Верхоянский	1384,4	994,7	-389,7	-28
Жиганский	1853,3	1202,4	-650,9	-35
Момский	1564,9	1828,0	263,1	17
Нижнеколымский	1562,7	2889,5	1326,8	85
Оленекский	1941,1	2635,0	693,9	36
Среднеколымский	2570,4	2941,8	371,4	14
Усть-Янский	1157,5	2717,1	1559,6	135
Эвено-Бытантайский	1525,5	1168,6	-356,9	-23
Средняя по арктическим районам	1632,5	2021,8	389,3	24
по РС (Я)	1658,3	2507,5	849,2	51

показатель заболеваемости детского населения в 2022 г. снизился значительно: Булунский, Верхнеколымский, Верхоянский, Жиганский, Эвено-Бытантайский районы. В целом в динамике отмечается повышение показателя заболеваемости детского населения в арктических районах Республики Саха (Якутия). Учитывая, что показатель заболеваемости формируется по данным обращаемости населения, можно предположить, что по его данным трудно представить реальную картину состояния здоровья детского населения.

**Обсуждение.** Анализ динамики основных медико-демографических показателей в 13 арктических районах Республики Саха (Якутия) за 2000 и 2022 гг. показал следующие тенденции:

1. Четкая тенденция к снижению численности населения и численности детского населения в целом (на 30 и 33% соответственно).

2. Высокие показатели рождаемости (в 2022 г. 14,4%).

3. Высокие показатели общей смертности (снижение всего на 3%) и смертности детского населения (повышение в 3 раза).

4. Существенно снижены показатели младенческой смертности (на 72%).

5. На 24% повысилась заболеваемость детского населения.

Совершенствование системы охраны здоровья женщин и детей в Республике Саха (Якутия) влияет на основные индикаторные медико-демографические показатели, однако при анализе ситуации в арктических районах весьма тревожна следующая тенденция: повышение детской смертности, заболеваемости детей, требующие безотлагательного детального анализа, разработки региональных программ и изменения идеологии оказания медицинской помощи детям в арктических районах, межведомственной работы по снижению детской смертности.

*Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ «ЯНЦ КМП» «Физическое развитие и состояние здоровья детского населения в условиях Крайнего Севера (на примере Якутии)» (номер госрегистрации: 1021062411641-9-3.2.3), госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2023-0003), государственного контракта № 7161 на выполнение НИР «Эф-*

*фективность системы здравоохранения Арктической зоны Республики Саха (Якутия) в контексте инновационного развития: анализ и прогноз. Этап 1».*

**Литература**

1. Арктическая медицина в XXI веке. Доклад академика Л.И. Афтанаса, члена-корреспондента РАН М.И. Воеводы, академика В.П. Пузырёва, доктора биологических наук В.Н. Мельникова/ Афтанас Л.И. [и др.]///Вестник РАН. 2015. Т. 85. № 5-6. С. 501. DOI: 10.7868/S086958731506002X

Arctic medicine in the XXI century. Report of Academician L.I. Aftanas, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences M.I. Voevoda, Academician V.P. Puzyrev, Doctor of Biological Sciences V.N. Melnikov/ Aftanas L.I. [et al.]///Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2015. Vol. 85. No. 5-6. P. 501. DOI: 10.7868/S086958731506002X

2. Динамика медико-демографических показателей и особенности смертности населения в Арктической зоне РС (Я) за 2000-2019 гг./ Климова Т.М. [и др.] //Якутский медицинский журнал. 2022. № 2 (78). С. 76-81. DOI: 10.25789/YMJ.2022.78.20

Dynamics of medical and demographic indicators and features of population mortality in the Arctic zone of the RS (Ya) for 2000-2019/ Klimova T.M. [et al.] //Yakut Medical Journal. 2022. No. 2 (78). P. 76-81. DOI: 10.25789/ YMJ.2022.78.20

3. Здоровье людей в Арктике: социально-пространственный дискурс (на примере Ямало-Ненецкого автономного округа)/ Маркин В.В. [и др.] Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2020. Т. 13. № 5. С. 182-199.

Human health in the Arctic: a socio-spatial discourse (on the example of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug)/ Markin V.V. [et al.] Economic and social changes: facts, trends, forecast. 2020. Vol. 13. No. 5. P. 182-199.

4. О некоторых институциональных предпосылках социально-экономического развития Арктической зоны РФ/ Гуляев П.В. [и др.] // Проблемы современной экономики. 2016. № 3 (59). С. 141-144.

On some institutional prerequisites for the socio-economic development of the Arctic zone of the Russian Federation/ Gulyaev P.V. [et al.] //Problems of the modern economy. 2016. No. 3 (59). P. 141-144.

5. Тенденции медико-демографических показателей в арктических районах Республики Саха (Якутия) за 20-летний период (2000-2020 гг.)/ Бурцева Т.Е. [и др.] //Экология человека. 2022. № 6. С. 403-413. DOI: 10.17816/humeco106043

Trends of medical and demographic indicators in the Arctic regions of the Republic of Sakha (Yakutia) over a 20-year period (2000-2020)/ Burtseva T.E. [et al.] //Human ecology. 2022. No. 6. P. 403-413. DOI: 10.17816/humeco106043

6. Факторы демографического развития регионов Российской Арктики/ Проворова А.А. [и др.] //Фундаментальные исследования. 2022. № 5. С. 105-111.

Factors of demographic development of the Russian Arctic regions/ Provorova A.A. [et al.] //Fundamental research. 2022. No. 5. P. 105-111.

А.И. Анисимова, М.И. Крылова, Э.А. Емельянова,  
А.Н. Аргунова, А.М. Пальшина, Н.Н. Грязнухина,  
Я.Р. Бережнев, А.М. Есаян

## ФАКТОРЫ РИСКА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.27

УДК 616.61-008.64

Проведено скрининговое исследование населения Арктической зоны Республики Саха (Якутия) - Момского района (5 населенных пунктов), с целью выявления факторов риска хронической болезни почек.

В ходе исследования выявлены разные стадии хронической болезни почек, соответствующие скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле CKD-EPI. Кроме этого выявлен ранний предиктор развития хронической болезни почек – альбуминурия, которая была обнаружена у трети обследованных. К основным факторам риска у пациентов с альбуминурией мы отнесли артериальную гипертензию, отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям и ожирение. Заболевания почек в анамнезе у обследованных наблюдались редко.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, арктические зоны, альбуминурия, скорость клубочковой фильтрации, факторы риска.

A screening study for determining risk factors of chronic kidney diseases among the population of the Arctic zone of the Republic of Sakha (Yakutia) - Momsky District (5 settlements) was carried out.

During the study, different stages of chronic kidney disease were identified, corresponding to the glomerular filtration rate calculated by the CKD-EPI formula. In addition, an early predictor of chronic kidney disease – albuminuria was found in a third of the examined. The main risk factors in patients with albuminuria were arterial hypertension, cardiovascular disease burden, and obesity. The kidney disease in history was rarely observed in the examined.

**Keywords:** chronic kidney disease, Arctic zones, albuminuria, glomerular filtration rate, risk factors.

**Введение.** В настоящее время можно констатировать, что глобальное бремя хронической болезни почек (ХБП) только увеличивается [2, 12]. Являясь одной из самых распространенных патологий неинфекционной природы, ХБП наносит не только социальный, но и экономический урон медицинской сфере. Распространенность ХБП увеличивается в геометрической прогрессии, являясь последствиями таких заболеваний, как сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболе-

вания. В эпидемиологическом исследовании GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (The Lancet) отмечалось, что к 2017 г. число больных с различными стадиями ХБП достигло почти 700 млн, и если в 2017 г. ХБП привела к 1,2 млн смертей, то, по прогнозам, летальность от хронических почечных заболеваний вырастет к 2040 г. до 2,2 млн в лучшем случае и до 4,0 млн в худшем [12].

Данные о распространённости ХБП отличаются в странах с более высоким уровнем жизни, зависят от дохода и осведомленности населения об исходах кардиометаболических заболеваний. Кроме региональных особенностей на формирование ХБП влияют возраст, пол, нарушение уровня глюкозы плазмы, артериальная гипертензия, высокий индекс массы тела, высокое содержание натрия в пище [2, 5, 12].

В России общепопуляционные исследования распространенности ХБП на додиализных стадиях не проводились, но результаты отдельных эпидемиологических исследований подтверждают высокую распространенность патологии [1, 2]. Так, по данным общероссийского регистра на 31.12.2020 г., число пациентов, имеющих 5-ю стадию ХБП и получающих заместительную почечную терапию, составило 60547

[1]. Дополнительно к эпидемиологическим проблемам также следует отнести стоимость лечения у данной группы пациентов, так, расходы на заместительную почечную терапию составляют существенную часть (2-5%) бюджетов здравоохранения в развитых странах, при этом доля пациентов составляет не более 0,7% от общего числа больных [6]. Хотя диагностика ХБП довольно простая, отмечается недостаточная выявляемость на уровне амбулаторного звена, а именно сложность регистрации альбуминурии, альбумин-креатининового соотношения, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [8].

В многоцентровом наблюдательном исследовании «ХБП-скрининг», проведенном в 12 регионах России, была поставлена цель изучить распространенность ХБП у пациентов, обратившихся в учреждения первичной медико-социальной помощи (ПМСП), у которых ранее не был установлен диагноз ХБП [3]. Было выявлено, что среди 1,2 млн пациентов, обратившихся в учреждения ПМСП, 13,2% имели ранее неустановленную ХБП, 72% из которых имели ХБП С3а-С3б. При этом основными причинами развития ХБП были артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и ожирение.

**АНИСИМОВА** Антонина Ивановна – врач-нефролог, директор ООО «Диамед Саха», управляющая филиалом ООО «Медицинский центр Диалог», anton.anisim@yandex.ru; **КРЫЛОВА** Мария Ивановна – к.м.н., доцент МИ СВФУ; врач-нефролог РБ№1-Национального центра медицины им. М.Е. Николаева (Якутск); Медицинский ин-т Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова; **ЕМЕЛЬЯНОВА** Эльвира Андреевна – к.м.н., доцент, **АРГУНОВА** Аграфена Николаевна – к.м.н., зав. кафедрой, **ПАЛЬШИНА** Аида Михайловна – к.м.н., доцент; **ГРЯЗНУХИНА** Наталья Николаевна – к.м.н., зав. отделом контроля качества и безопасности медицинской деятельности Мирнинской центральной районной больницы; **БЕРЕЖНЕВ** Яков Романович – гл. врач Момской ЦРБ; **ЕСЯН** Ашот Мовсесович – д.м.н., проф., зав. кафедрой Первого СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Учитывая, что большую часть ХБП составляют вторичные нефропатии на фоне сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, актуальность диагностики, лечения и, самое главное, профилактики ХБП стала междисциплинарной терапевтической проблемой.

Таким образом, учитывая влияние на качество оказания медицинской помощи пациентам с ХБП таких факторов, как доступность лабораторных методов, осведомленность населения, влияние «урбанизированных» факторов риска на формирование патологии почек, нами начато исследование взрослого населения отдаленных арктических районов Республики Саха (Якутия).

Всего к Арктической зоне республики относят 13 районов. По данным Якутского республиканского медицинского информационно-аналитического центра (ЯРМИАЦ), заболеваемость мочеполовой системы (МКБ-10) среди взрослого населения арктических районов республики (гломерулярные, тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни почек и мочевыводящих путей) имеет значительную тенденцию к уменьшению за последние 10 лет, что может говорить не только о миграции населения, но и об улучшении качества оказываемой медицинской помощи. Так, в 2013 г. с впервые установленным диагнозом по данной группе заболеваний зарегистрировано 649 пациентов, а в 2022 г. всего 108 чел. (на 1000 населения данный показатель составил 13,3 и 2,3 соответственно). В отношении почечной недостаточности (МКБ-10, N18) общая заболеваемость взрослого населения в 2013 г. составила 19 чел., увеличившись к 2022 г. до 78 (на 1000 населения от 0,4 до 1,8 соответственно). Что касается первичной заболеваемости, то с диагнозом почечная недостаточность в 2013 г. выявлено 3 пациента, а в 2022 г. – 15 (на 1000 населения 0,06 и 0,32 соответственно).

В нашем исследовании мы использовали методы скрининга факторов риска ХБП среди взрослого населения в одном арктическом районе РС(Я) – Момском.

По данным ЯРМИАЦ, общая заболеваемость взрослого населения Момского района почечной недостаточностью в 2013 г. и в 2022 г. составила 2,5 на 1000 населения (по 7 пациентов). В 2013 г. первичная заболеваемость почечной недостаточностью не зарегистрирована, а в 2022 г. диагностирована у 1 чел. (0,4 на 1000 населения).

**Материал и методы исследования.** Данное исследование проводилось бесплатно на основе программы скрининга, предназначеннной для выявления лиц с повышенным риском заболевания почек и с целью побуждения лиц к регулярному медицинскому осмотру, а также коррекции терапии. Правомочными участниками исследования являлись мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет по мере свободной обращаемости. Участники, которые проходили регулярное диагнозное лечение или имели установленный диагноз ХБП 5-й стадии, были исключены из этого исследования.

Были собраны данные о демографических характеристиках участников, личной и семейной истории болезни, а также о поведении в отношении здоровья [4]. Были собраны и обработаны образцы крови и мочи для определения уровня креатинина в сыворотке крови и альбумина мочи.

К потенциальным факторам риска ХБП были отнесены возраст, пол, наличие ожирения (индекс массы тела выше 30 кг/м<sup>2</sup>) и национальная принадлежность. Возраст определялся по заявленной дате рождения на момент скрининга. Обследованные были разделены на три группы: 18-44, 45-59 и 60 лет и старше по критериям Всемирной организации здравоохранения [6].

Скорость клубочковой фильтрации определялась по формуле CKD-EPI 2009г. [13]. Образцы мочи были собраны и протестированы на альбуминурию с помощью CombiLyzer (Human GmbH, Германия). Критериями для констатации ХБП были: альбуминурия > 30 мг/г и/или рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, на основе Клинических рекомендаций KDIGO 2012 по ХБП [13].

По данным Росстата, на 2022 г. население исследуемого района составило 3991 чел. (в 2021 г. 4021 чел.) [8]. Из 6 наслегов (населенных пунктов) Момского района обследовано простым скрининговым методом население 5 населенных пунктов и отдельное поселение оленеводов. В национальных наслегах: Индигирском (с. Буор-Сысы) проживает 342 чел., из них обследовано 40; Момском (с. Хону) – 2295 чел., обследовано 56; Соболохском (с. Соболох) – 255 чел., обследовано 42; Тебюляхском (с. Чумпу-Кытыл) из 214 чел. обследован 21; Улахан-Чистайском (с. Сасыр + поселение оленеводов) из 673 обследовано 63 чел. В исследование не вошел Чыбагалахский национальный наслег (с. Кулун-Елбют).

**Результаты.** В общей сложности 222 чел. прошли скрининг с февраля 2023 г. по май 2023 г. Мужчин в исследовании было значительно меньше – 57 (25,7%), чем женщин – 161 (72,5%). Данные для определения рСКФ были доступны для всех 222 чел. (100%) и составляли нашу основную исследовательскую часть. ХБП со снижением СКФ менее 60 мл/мин/м<sup>2</sup> была выявлена у 14 (6,3%) исследованных. Данные для определения альбуминурии среди исследуемой популяции были доступны для 181 (81,5%) от общего числа, при этом патологическая альбуминурия (A2, A3) обнаружена у 70 (31,5%) чел.

В возрастной группе старше 60 лет у 13 (5,9%) выявлена сниженная рСКФ, менее 60 мл/мин/м<sup>2</sup>, при этом в группе молодых (18-44 года) снижения СКФ не отмечалось (таблица). Также мы видим тенденцию к увеличению распространенности альбуминурии с возрастом старше 60 лет (16,2%), но отмечается довольно высокий процент и в молодой возрастной группе (13%).

По населенным пунктам больше всего обследовано было в с. Сасыр с поселением оленеводов – 63 чел., меньше всего в с. Чумпу-Кытыл – 21. При этом процент ХБП 3-й стадии (рСКФ менее 60 мл/мин/м<sup>2</sup>) среди обследованных по населенным пунктам был самым высоким в с. Буор-Сысы – у 5 (12,5%) из 40 участников, и также в с. Хону – 5 чел. (9%) из 56.

При исследовании раннего маркера повреждения почек отмечалась высокая выявляемость альбуминурии в с. Сасыр с поселением оленеводов – у 36 из 63 (57,1%) исследуемых, что превышает аналогичные показатели среди населения районного центра с. Хону (у 34%). При этом снижение рСКФ выявлено в с. Сасыр только у 1 чел.

По распределению пациентов по категориям ХБП (рСКФ и альбуминурия) выявлены следующие особенности (таблица): рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлена у 131 чел., из них у 44 (33,6%) имеется альбуминурия; рСКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у 77 чел., альбуминурия у 20 (26%). 13 чел. имели ХБП 3-й стадии (6 пациентов с альбуминурией) и 1-ХБП 4-й стадии (без альбуминурии).

Для определения значимости влияния факторов риска мы оценили возраст, пол, национальность, наличие ожирения, диабета, гипертензии и курения, а также имевшиеся данные по наследственности – отягощённость по диабету, гипертензия (сердечно-сосудистые заболевания) и заболевание почек (таблица).

**Выявление факторов риска ХБП у исследуемых в зависимости от альбуминурии и скорости клубочковой фильтрации**

Критерий	Альбуминурия более 30мг/г у лиц с рСКФ $\geq$ 90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (ХБП С1)	Альбуминурия более 30мг/г у лиц с рСКФ 60-89 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (ХБП С2)	рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> <b>независимо</b> от уровня альбуминурии (ХБП С3)	рСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> <b>независимо</b> от уровня альбуминурии (ХБП С4)
Альбуминурия (более 30мг/г)	44	20	6	0
Возраст, лет				
18-44	22	7	0	0
45-59	10	2	1	0
Старше 60	12	11	12	1
Пол				
мужской	15	10	1	0
женский	29	10	12	1
Национальность				
Якуты	27	11	8	1
Эвены	14	2	0	0
Эвенки	1	2	2	0
Русские	2	3	2	0
Не определен	0	2	0	0
Ожирение (ИМТ 30 кг/м <sup>2</sup> )	14	7	4	1
Сахарный диабет	5	1	3	0
Артериальная гипертензия	17	10	10	1
Курение	15	5	1	0
Отягощенность в анамнезе по СД	7	1	3	1
Отягощенность в анамнезе по ССЗ	23	6	5	1
Отягощенность в анамнезе по заболеванию почек	7	2	2	0

Пациентов с диабетом было 31 чел. (14% от общего количества исследованных), а среди тех, кто имел рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, диабет выявлен всего у 3 (9,7%).

Из всех исследованных 98 (44,1%) чел. страдали артериальной гипертензией, из них альбуминурия выявлена у 31 (31,6%).

Ожирение (ИМТ более 30кг/м<sup>2</sup>) имели 65 (29,3%) исследованных, среди данной группы пациентов альбуминурия с нормальной рСКФ выявлена у 14, с рСКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у 7, рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у 5 чел.

Среди 63 курящих и куривших ранее (28,4% от общего числа исследованных) нормальная рСКФ отмечалась у 61, снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у 1, при этом альбуминурия у 21 (9,5% общего числа исследованных).

По данным анкетирования, отягощенность в анамнезе по диабету отмечалась у 32 (14,4%) чел., при этом 12 имеют значимую альбуминурию. По сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), в том числе гипертонии, - у 101 (45,5%) и в данной группе альбуминурия выявлена у 35. Отягощенность по заболеванию почек встречается у 41 (18,5%) исследованного, альбуминурия из них у 11.

Обращает на себя внимание, что многие исследуемые затруднялись с

ответом в отношении повышения уровня сахара крови и наследственной отягощенности в анамнезе.

При исследовании национальных особенностей значимых различий не выявлено.

**Обсуждение.** По данным большого эпидемиологического исследования [12], ХБП является высоко распространенным заболеванием, бремя которого за последние 27 лет не снизилось в такой же степени, как многие другие важные неинфекционные заболевания.

В нашем исследовании у 70 (31,5%) из 222 обследованных выявлена значимая альбуминурия. 14 чел. (6,3%) имели снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при этом 93% из них относились к старшей возрастной группе.

При анализе влияния факторов риска на почечное повреждение (пациенты с альбуминурией > 30 мг/г) выяснилось, что артериальная гипертензия имеется у 38 (54,3%), отягощенность по ССЗ и гипертензии – у 35 (50%) и ожирение у 26 (37,1%). Среди исследованных пациентов в группе с ХБП 3-4-й стадии почечное повреждение, вероятно, больше связано с наличием артериальной гипертензии (11 пациентов из 14), чем с диабетом (3 пациента). В целом распространенность артериальной

гипертензии достаточно высокая - 98 (44,1%), тогда как разные формы диабета определялись у 31 (14%). Модифицируемые факторы риска имеют достаточно высокую распространенность, так, например, ожирение встречается примерно у трети всех исследованных и у 37,1% пациентов с альбуминурией.

Кроме этого, хотелось бы отметить высокую распространенность курения (30%) как известного фактора риска почечного повреждения [17] в группе пациентов с альбуминурией.

Наше исследование имеет и некоторые ограничения, такие как свободная обращаемость для обследования, возможно, имеет место переоцененность распространенности альбуминурии у молодой группы пациентов (38,6%), не имеющих предикторов ХБП. В дальнейшем мы планируем охватить все 13 районов Арктической зоны Республики Саха (Якутия).

Важно отметить, что замедление прогрессирования ХБП на ранних стадиях обеспечивает экономические выгоды [6, 16] и предотвращает развитие сердечно-сосудистых осложнений, которые являются основной причиной смерти у пациентов с ХБП. Комплексный план действий должен включать эффективное управление факторами риска ХБП на уровне первичной ме-

дико-санитарной помощи, улучшение выявляемости среди групп риска и развитие маршрутизации (межбольничные перевозки, телемедицинские технологии) в отдаленных районах для лечения пациентов с подтвержденным заболеванием.

Характерной особенностью для арктических районов республики является не только малая численность населения, но и малая плотность населения, с другой стороны, в этом можно увидеть и положительные стороны. Например, врач более детально информирован о состоянии здоровья каждого пациента и, зная факторы риска развития ХБП, охват по профилактике может быть более качественным. Так, по данным ЯРМИАЦ, увеличилась заболеваемость и первичная диагностика почечной недостаточности, косвенно подтверждая и то, что диагностика ХБП в регионе улучшилась.

Дальнейшие исследования в области профилактики и ранней диагностики ХБП открывают большие перспективы для разработки инновационных подходов в предупреждении, прогнозировании и лечении тяжелой социально значимой и экономически обремененной терминальной стадии ХБП.

**Заключение.** Выявление ранних предикторов развития ХБП, внедрение более удобной доклинической диагностики и документального фиксирования предикторов ХБП для звена первичной медико-санитарной помощи, а также пациентоориентированный подход с учетом труднодоступности медицинской помощи имеют важное значение для обеспечения оптимизации популяционно значимых заболеваний у жителей арктических районов Республики Саха (Якутия).

## Литература

1. Андрусов А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., Томилина Н.А. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2016-2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества // Нефрология и диализ. 2022. 24(4).
2. Andrusev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B., Tomilina N.A. Renal replacement therapy of stage 5 chronic kidney disease in the Russian Federation 2016-2020. Summary report on the data of the All-Russian Register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society // Nephrology and dialysis. 2022; 24(4).
3. Дудко М.Ю., О.Н. Котенко О.Н., Малкоч А.В. Значение скрининга населения в выявлении хронической болезни почек // Лечящий врач. 2019. №1. 50–52.
4. Dudko M.Yu., O. N. Kotenko O.N., Malkoch A.V. The importance of population screening in the detection of chronic kidney disease // Attending physician. 2019; 1:50-52.
5. Есаян А.М., Арутюнов Г.П., Мелихов О.Г. Распространенность хронической болезни почек среди пациентов, обратившихся в учреждения первичной медико-санитарной помощи. Результаты проспективного наблюдательного исследования в 12 регионах России // Клиническая нефрология. 2021. Т. 13. № 3. С. 6-16.
6. Essayan A.M., Arutyunov G.P., Melikhov O.G. Prevalence of chronic kidney disease in primary care patients. results of a prospective observational study in 12 regions of Russia // Clinical nephrology. 2021; 13 (3): 6-16.
7. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. 2021. 25(5). 10-82.
8. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). Nephrology. 2021. 25(5). 10-82.
9. Сарычева А.А., Давиташвили С.А. Управление почечными рисками в клинической практике. Современные возможности нефропroteкции // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022. №4. 53–59.
10. Sarycheva A.A., Davitashvili S.A. Management of renal risks in clinical practice. Modern possibilities of nephroprotection // Kremlin medicine. Clinical Bulletin. 2022; 4:53-59.
11. Ягудина Р.И., Котенко О.Н., Серпик В.Г., Абдрашитова Г.Т. Экономическое бремя хронической болезни почек в Российской Федерации // Фармакоэкономика: теория и практика. 2014. Т. 2, № 4. С. 34–39.
12. Yagudina R.I., Kotenko O.N., Serpik V.G., Abdraшитова G.T. The economic burden of chronic kidney disease in the Russian Federation // Pharmacoeconomics: theory and practice. 2014; 2(4): 34-39.
13. Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/>
14. The World Health Organization. URL: <https://www.who.int/ru/>
15. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru>
16. Federal State Statistics Service. URL: <https://rosstat.gov.ru>
17. Якутский республиканский медицинский информационно-аналитический центр. URL: <https://yakmed.ru/#/home>
18. Yakutsk Republican Medical Information and Analytical Center. URL: <https://yakmed.ru/#/home>
19. Bochud M. On the rationale of population screening for chronic kidney disease: a public health perspective // Public Health Reviews. 2015. 36:11.
20. Early Identification of CKD-A Scoping Review of the Global Populations/ Ikechi G. Okpechi et al. Kidney International Reports. 2022. 7. 1341–1353.
21. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017/ Boris Bikbov et all. The Lancet. Vol 395 February 29, 2020.
22. 13. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements. 2013. Vol.3.
23. 14. Levey A.S., Grams M.E., Inker L.A. Uses of GFR and albuminuria level in acute and chronic kidney disease // N Engl Med 2022. 386. 2120-2128.
24. 15. Levey A.S., Titan S.M., Powe N.R. Kidney disease, race, and GFR estimation // Clin J Am Soc Nephrol. 2020. 15(8):1203-1212.
25. 16. Van der Velde M. et al. Lower estimate glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts // Kidney int. 2011. №12. 1341–1352.
26. 17. Xia J. et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // Nephrol Dial Transplant. 2017; 3: 475-487.

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

А.Я. Гайдук, Т.С. Суняков, А.В. Гажева, Е.Ф. Маханова,  
Я.В. Власов

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.28

УДК 616-009.55

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Проведен поиск различий между уровнями биомаркеров крови и клиническими проявлениями спинальной мышечной атрофии (СМА) у больных Самарской области в целях получения данных для разработки эффективного метода прогнозирования течения заболевания.

Изучение различий в уровнях креатинина, креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы среди групп пациентов и их связи с моторными нарушениями не показали статистической значимости. Различия уровней креатинфосфокиназы между группами могут быть связаны с возрастом, массой, полом и уровнями физической активности пациентов. Результаты данной работы говорят о неэффективности оценки уровней креатинина, креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы в целях мониторинга и прогнозирования течения СМА, а также о нецелесообразности повторного проведения данных лабораторных исследований пациентам со СМА 5q.

**Ключевые слова:** биомаркеры, креатинфосфокиназа, наследственные нервно-мышечные заболевания, патогенетическая терапия, спинальная мышечная атрофия, нусинерсен, рисдиплам.

A correlation between the levels of blood biomarkers and clinical manifestations of SMA in patients of the main regional healthcare institution of the Samara region was carried out.

Differences in creatinine, creatine phosphokinase, and lactate dehydrogenase levels among patient groups and their association with motor impairment did not show statistical significance. Differences in CPK levels between groups may be related to age, weight, gender, and levels of physical activity of patients. The data obtained from the study of the history of repeated hospitalizations do not provide reliable information due to the limited sample and heterogeneity of the data. The results of this work indicate the ineffectiveness of assessing the levels of creatinine, CPK and LDH in order to monitor and predict the course of SMA, as well as the inappropriateness of repeating these laboratory studies in patients with SMA 5q.

**Keywords:** creatine phosphokinase, creatinine, neurofilament, neuromuscular diseases, nusinersen, hereditary disease, pathogenetic therapy, risdiplam, spinal muscular atrophy.

**Введение.** Спинальные мышечные атрофии (СМА) - это генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний ЦНС, клинически проявляющаяся потерей моторных навыков, постепенным развитием симметричных

периферических параличей и атрофии поперечнополосатой мускулатуры, включая дыхательную, глоточную и сердечную [1]. СМА чаще развивается в детском возрасте и является основной наследственной причиной смертельных исходов у младенцев [1].

Распространенность СМА в мире составляет 8,5–10,3 на 100000 новорожденных, частота носительства от 1 на 35 до 1 на 60 [2]. СМА чаще всего вызывается мутациями с аутосомным наследованием, поэтому соотношение пациентов обоих полов примерно равное, однако частота распространности типов СМА варьирует [3].

СМА возникает из-за дефицита белка выживаемости мотонейронов (БВМН, survival of motor neuron protein, SMN) или нарушений в функциях БВМН-взаимодействующих белков (SMN-interacting proteins), что приводит к дегенерации и гибели двигательных нейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер черепно-мозговых нервов [4]. БВМН выполняет ряд критически важных функций: на эмбриональной стадии развития он регулирует часть составляющих про-

цессов нейрогенеза, в дальнейшем участвует в обеспечении активного транспорта, в частности созревания и транспорта МРНК в аксональных областях нейронов; играет одну из ключевых ролей в построении и поддержании стабильности комплекса рибонуклеопротеинов, а также связан с процессами функционирования цитоскелета, регенерации теломер и регуляцией митохондриальной активности [5, 6]. Недостаток БВМН, как правило, вызывается мутациями в гене SMN1, находящемся на длинном плече 5 хромосомы в 3 блоке 1 области. В этом случае заболевание обозначают как СМА 5q [7]. Ген SMN1 имеет дублер SMN2, расположенный чуть ближе к области центромеры. Ген SMN1 имеет несколько копий, как правило, две – по одной на каждую хромосому из пары, за исключением афроамериканцев, которые имеют более двух [8].

Между количеством копий генов SMN1 и SMN2 и течением СМА 5q имеется корреляция – чем больше количество копий SMN2, тем позже манифестирует заболевание, и тем легче его течение. При гомозиготных

**ГАЙДУК Арсений Янович** – зав. лаб. МНОЦ нейропсихиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ, г. Самара, SPIN-код автора: 6119-6992; <https://orcid.org/0000-0002-4015-3162>, a.j.gayduk@gmail.com; **СУНЯКОВ Тимур Сергеевич** – к.м.н., гл.н.с. МНОЦ нейропсихиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ, SPIN-код: 7629-5309 <https://orcid.org/0000-0002-4334-1601> Scopus ID: 35773697500, t.s.sunyaakov@samsmu.ru; **ГАЖЕВА Анастасия Викторовна** – к.м.н., доцент, нач. отдела ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, SPIN-код: 1983-2040 <https://orcid.org/0000-0003-2665-5606>; **МАХАНОВА Елена Федоровна** – врач-невролог ГУЗ «Городская поликлиника №1» им. С.М. Кирова, г. Ульяновск; **ВЛАСОВ Ян Владимирович** – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО СамГМУ, г. Самара, <https://orcid.org/0000-0002-9471-9088>, SPIN-код: 1494-6296

мутациях гена *SMN1* дети со СМА 5q I типа имеют в среднем от 1 до 2 неповрежденных копий гена *SMN2*, пациенты со СМА 5q II и III типов – по крайней мере 3 копии, у пациентов со СМА 5q IV типа обнаруживается как минимум 4 копии гена *SMN2*. Отсутствие у плода сохранных копий *SMN1* и *SMN2* препятствует его развитию. Течение и тяжесть заболевания коррелируют с количеством копий гена *SMN2*, но строгой зависимости не обнаружено [9, 10]. По структуре ген *SMN2* отличается от *SMN1* одним нуклеотидом, который преобразует 7-й экзон в энхансер сплайсинга. Это изменение приводит к снижению синтеза полноразмерного БВМН более чем в 10 раз [11]. При мутации в *SMN1* наличие 4 и более копий гена *SMN2* не обеспечивает достаточную экспрессию БВМН, однако наличие копий *SMN2* в геноме пациента со СМА предоставляет возможность использования средств генной терапии.

В зависимости от того, когда происходит манифестация заболевания, выделяют пять клинических типов СМА 5q. Развитие нулевого типа происходит внутриутробно и часто приводит к мертворождению. СМА 5q I типа, согласно клиническим рекомендациям, манифестирует до 6 месяцев; пациенты с I типом при естественном развитии заболевания рано теряют способность удерживать голову, никогда не могут сидеть и ходить и, как правило, не доживают до двух лет. Развитие СМА 5q II типа условно происходит в промежутке от 6 до 18 месяцев, пациенты чаще всего могут самостоятельно сидеть и при должном уходе доживают до совершеннолетия. СМА 5q III типа развивается в возрасте от 18 месяцев, такие пациенты на ранних стадиях болезни могут ходить, но со временем теряют эту способность. СМА 5q IV типа развивается в зрелом возрасте и не влияет на продолжительность жизни. Существуют «промежуточные» типы заболевания; при уточнении типа СМА 5q на практике учитываются тяжесть симптоматики и темп прогрессирования заболевания [2].

Генетическая природа СМА 5q определяет молекулярно-генетические методы исследования в качестве необходимого инструмента для подтверждения диагноза. Наиболее актуальным является молекулярно-генетическое тестирование на количество копий *SMN1* и *SMN2* при помощи мультиплексной лигазной реакции с последующей амплификацией (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA [12-15].

На 2022 г. лабораторные методы диагностики, за исключением MLPA, не позволяют точно определить наличие заболевания и давать прогнозы относительно его развития. Тем не менее, некоторые работы свидетельствуют о том, что некоторые неспецифические биомаркеры могут быть перспективны для мониторинга прогрессирования заболевания и оценки эффективности лечения [16-20]. К ним относятся такие показатели, как уровни креатинфосфокиназы (КФК), креатинина и нейрофиламентов (НФ, Neurofilament, NF). Так, исследование с участием 238 детей до года показало, что креатинин сыворотки обратно коррелирует с тяжестью заболевания у детей и подростков с учетом возраста и мышечной массы [16]. Уровни креатинина были самыми высокими у пациентов с III типом и наиболее низкими у пациентов с I типом и вне зависимости от клинического подтипа уменьшались с возрастом. В рамках исследования 22 младенцам с диагнозом СМА, поставленным на доклинической стадии, в течение года также проводили измерение уровней креатинина и электромиографию (ЭМГ) с методом вызванных потенциалов. В результате исследования в первые три месяца у испытуемых было выявлено снижение как уровня креатинина, так и амплитуды вызванных потенциалов с тем отличием, что снижение уровня креатинина у пациентов со СМА III типа фиксировалось раньше снижения амплитуды вызванных потенциалов [21]. Работа, проводившаяся со взрослыми пациентами, показала, что уровни КФК и креатинина плазмы коррелируют с тяжестью заболевания, а также могут использоваться для прогнозирования эффективности лечения [17].

НФ – белки цитоскелета, обеспечивающие структурную целостность нейронов и в большей степени их аксонов. При текущем нейродегенеративном процессе повышенные уровни НФ могут быть обнаружены как в крови, так и в цереброспинальной жидкости, однако их изменения показательны при прогнозировании течения заболевания и мониторинге эффективности лечения у детей, но не у взрослых пациентов со СМА [18].

Результаты исследований по поиску биомаркеров СМА показывают, что существуют и другие аналиты, уровни которых коррелируют со степенью нарушения моторных функций. Результаты работы Biomarkers for SMA (BforSMA), опубликованной в 2013 г., говорят о 200

показателях плазмы, коррелирующих с моторными и другими нарушениями у детей со СМА до двух лет. Наиболее показательно коррелирующие метаболиты были выбраны для создания коммерческой диагностической панели SMA-MAP [19]. Дальнейшие работы по исследованию маркеров, вошедших в SMA-MAP, также выявили статистически значимые отклонения показателей у детей со СМА по сравнению с таковыми у здоровых детей в возрасте до 6 месяцев. У младенцев со СМА были снижены пять показателей: кадгерин-13, олигомерный матрикский белок хряща (COMP), белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 6 (IGFBP-6), пептидаза D, тетранектин; в то время как два показателя были повышенены: миоглобин, хитиназа-3-подобный белок 1. Уровни этих веществ у пациентов и контрольной группы различались как при первом анализе, так и в дальнейшем. Шесть показателей снижались с возрастом в обеих группах: AXL-рецепторная тирозинкиназа, олигомерный матрикский белок хряща (COMP), рецептор компонента комплемента C1q, фибулин-1C, тенасцин-Х, тромbosпондин-4. Остальные показатели снижались с возрастом как у здоровых детей, так и у пациентов со СМА, за исключением аполипопротеина В и амилоидного Р-компоненты, которые росли или оставались на том же уровне у детей со СМА [20]. Таким образом, совокупные данные о плазменных биомаркерах СМА могут быть использованы для мониторинга прогноза активности заболевания и эффективности лечения. Поиск литературных данных об эффективности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в качестве биомаркера при СМА не дал убедительных результатов, тем не менее многие учреждения здравоохранения проводят анализ её уровней у пациентов.

Из инструментальных методов диагностики наиболее эффективным является метод ЭМГ, предназначенный для оценки нервно-мышечных функций [22]. Изменения электрофизиологических параметров при СМА коррелируют с числом копий *SMN2* и типом СМА, а также с результатами проведения оценки моторных функций и возрастом пациента. ЭНМГ также позволяет выявить ответ организма пациента на специфическую терапию [23, 24]. Применение таких техник, как ЭНМГ с индексом числа моторных блоков (motor unit number index, MUNIX) и индексом размера моторного блока (motor unit size index, MUSIX),

позволяет фиксировать слабо выраженные электрофизиологические изменения, что имеет значение как при поиске специфических паттернов для дифференциальной диагностики, так и при мониторинге эффективности терапии [22, 26]. Тем не менее на момент окончания 2022 г. не разработано уни-

версальных и экономически эффективных средств диагностики и прогнозирования течения СМА, что является одной из основных проблем организации оказания медицинской помощи пациентам со СМА в России.

**Целью** исследования явился поиск различий между уровнями биомарке-

ров крови, данными ЭМГ и клиническими проявлениями СМА у пациентов главного регионального учреждения здравоохранения Самарской области в целях получения данных, служащих для разработки эффективного метода прогнозирования течения данного заболевания.

### Социально-демографические, клинические и лабораторные характеристики исследуемой выборки пациентов со СМА в зависимости от нозологической категории

Диагностические категории по МКБ-10	G12.0	G12.1		G12.8	G12.9	Всего		Статистика	
Возрастная группа Пол	Дети	Дети	Взрослые	Взрослые	Взрослые	Дети	Взрослые		
Социально-демографические показатели выборки Размер выборки, n (%)									
Ж:	5 (8,6%)	9 (15,5%)	13 (22,4%)	3 (5,2%)	2 (3,4%)	14 (24,1%)	18 (31,0%)	$\chi^2=4,163$ , df=4, p=0.384, для распределения по полу между группами	
М:	2 (3,4%)	4 (6,9%)	16 (27,6%)	3 (5,2%)	0	6 (10,4%)	19 (32,8%)		
Всего:	7 (12,1%)	14 (24,1%)	29 (50,0%)	6 (10,4%)	2 (3,4%)	21 (36,2%)	37 (63,8%)		
Возраст - Медиана (Межквартильный промежуток), лет									
Ж:	7,7 (4,2)	13,2 (7,8)	50,8 (19,69)	63,6 (16,3)	45,8 (6,2)	11,8 (7,7)	51,4 (22,9)	$KW=40.125$ , df=4, p<0.001 для сравнения возраста между группами	
М:	10,2 (3,7)	12,7 (8,7)	47,1 (30,0)	55,0 (8,9)		12,7 (8,0)	48,6 (28,5)		
Всего:	7,7 (5,8)	12,9 (8,3)	49,1 (24,8)	59,3 (15,5)	45,8 (6,2)	12,3 (7,4)	50,8 (24,1)		
Оценка двигательных функций при неврологическом осмотре, градация с учетом суммы баллов четырех конечностей									
Ж:	6,3	14,3	13,4	12	15,3	11,5	13,4	$KW=14.196$ , df=4, p=0.007 для сравнения суммы баллов между группами	
М:	2	11,8	13,2	16,7		9	13,7		
Всего:	5,1	13,4	13,3	14,3	15,3	10,6	13,6		
Бульбарный синдром									
Ж:	1 (1,7%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,7%)	0 (0)	$\chi^2=5,418$ , df=4, p=0.247 для распределения случаев бульбарного синдрома между группами	
М:	1 (1,7%)	0 (0)	2 (3,4%)	0 (0)	0 (0)	1 (1,7%)	2 (3,4%)		
Всего:	2 (3,4%)	0 (0)	2 (3,4%)	0 (0)	0 (0)	2 (3,4%)	2 (3,4%)		
Лабораторно-инструментальные показатели									
Креатинин - Медиана (Межквартильный промежуток), мкмоль/л									
Ж:	41,4 (54,0)	25,9 (5,4)	74,1 (15,1)	65,4 (7,6)	66,9 (6,5)	33,4 (18,6)	73,1 (14,6)	$KW= 15.0324$ , df=4, p=0.005 для сравнения креатинина между группами	
М:	28,9 (12,5)	31,4 (22,6)	57,9 (6,1)	50,6 (5,3)		28,9 (30,0)	57,4 (7,4)		
Всего:	41,4 (8,0)	25,9 (15,9)	61 (18,9)	56,9 (8,3)	66,9 (6,5)	33,4 (18,5)	60,4 (17,5)		
КФК - Медиана (Межквартильный промежуток), Ед/л									
Ж:	168,0 (48,4)	190,0 (129,9)	222,5 (157,7)	345,3 (224,4)	224,05 (94,9)	168,0 (138,7)	222,5 (189,7)	$KW=6. 460$ , df=4, p=0.167 для сравнения КФК между группами	
М:	36,4 (13,5)	972,0 (3341,5)	303,6 (453,5)	144,4 (5,0)		206,0 (1236,2)	264,6 (390,7)		
Всего:	106,1 (118,1)	248,4 (201,7)	265,6 (349,3)	144,4 (119,8)	224,0 (94,9)	168,0 (188,2)	245,0 (236,9)		
ЛДГ - Медиана (Межквартильный промежуток), Ед/л,									
Ж:	267,5 (22,5)	287,0 (56,2)	211,0 (39,4)	299,7 (10,8)	195,5 (18,5)	275,0 (44,4)	214,0 (70,4)	$KW= 14.2622$ , df=4, p=0.006 для сравнения ЛДГ между группами	
М:	86,2 (9,2)	684,1 (421,0)	204,0 (26,9)	206,7 (4,2)		534,0 (588,7)	204,0 (15,3)		
Всего:	263,0 (172,1)	305,7 (259,0)	206,5 (37,7)	250,0 (85,5)	195,5 (18,5)	287 (72,9)	210 (37,4)		

**Материалы и методы.** Ретроспективное исследование включило анализ данных архива Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина (СОКБ), обработано 112 историй болезни по диагностическим категориям МКБ-10 G12.0, G12.1, G12.8 и G12.9, с датами выписки от января 2008 г. по февраль 2022 г. Пациенты были разделены на группы по полу, возрасту (дети до 18 лет и взрослые) и диагностическим категориям (G12.0, G12.1, G12.8 и G12.9); при наличии данных повторных госпитализаций в работе использовались данные более поздних госпитализаций, были проанализированы клинические данные общего и неврологического осмотров, показатели лабораторных методов исследования (уровни ЛДГ, КФК, креатинина) и инструментальных методов диагностики (ЭМГ).

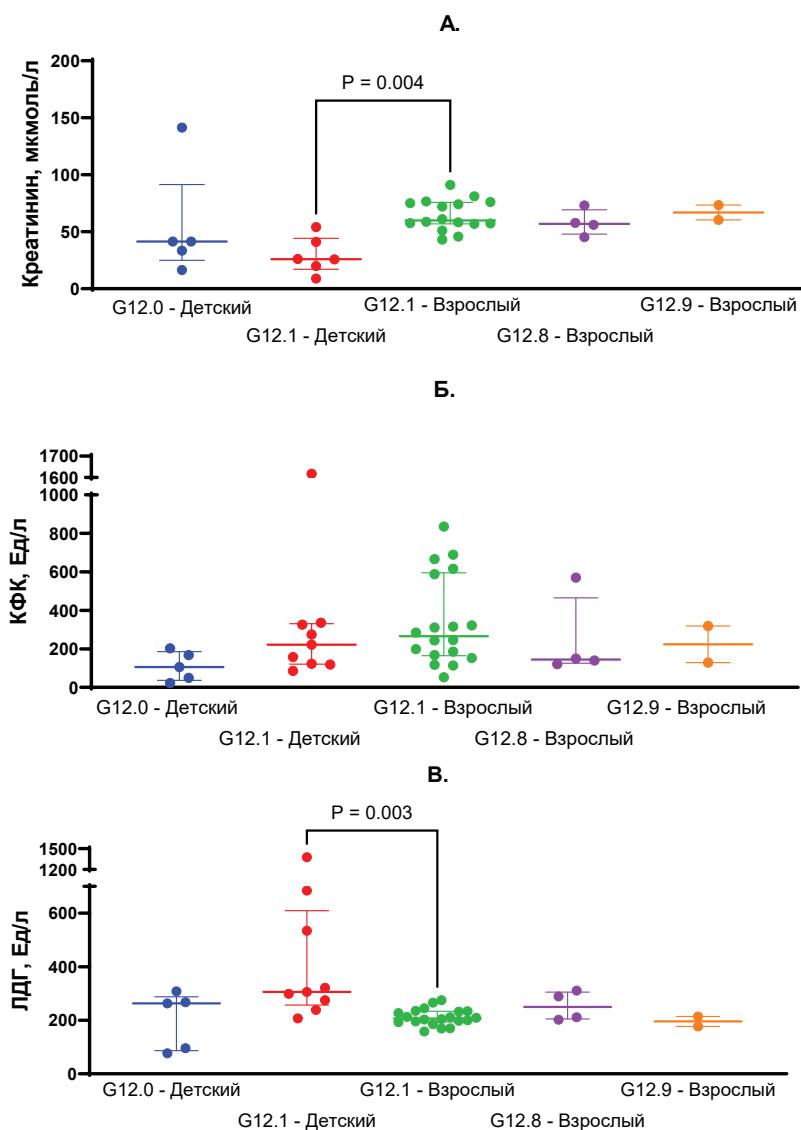
Статистический анализ проводился при помощи программы MedCalc, IBM SPSS Statistics (Версия 27, лицензия Самарского государственного медицинского университета, 2022 г.) с использованием методов дескриптивной статистики, а также непараметрическими методами, выбранными по причине малой выборки и несоответствия её данных нормальному распределению. Для сравнения медианных значений между группами был выбран критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрическим аналогом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с расчетом попарных межгрупповых различий с коррекцией на множественные сравнения по методу Dunn. Данные описаны с помощью медианы, первого и третьего квартилей (в таблице – с помощью межквартильного промежутка), абсолютных значений и % (указаны в скобках).

**Результаты.** В СОКБ с января 2008 г. по февраль 2022 г. было зарегистрировано 58 пациентов со СМА (38,4 [13,7; 55,0] лет), из них 32 (55,2%) женщины. Среди 58 пациентов обнаружен 21 ребенок (12,3 [6,6; 13,9] лет), из них 14 (24,1%) – девочки. Диагноз детская спинальная мышечная атрофия, I тип, Верднига-Гоффмана (G12.0) установлен 7 (12,0%) пациентам, все из которых дети – 5 (8,6%) девочек и 2 (3,4%) мальчика. Старшему пациенту 14,28 года, младшему – 4,76 года (медиана 7,7 [6,8; 12,7] года). Диагноз G12.1, кодирующий СМА II, III и IV типов, установлен 43 (74,1%) пациентам (медиана 37,29 [14,5; 55,6] лет), 14 (24%) детям, 9 (15,5%) из которых девочки и 29 (50,0%) взрослым, 13 (22,4%) из кото-

рых женщины. Диагноз G12.8 установлен 6 взрослым пациентам – 3 (5,2%) женщинам и 3 (5%) мужчинам (59,29 [37,3; 62,1] лет), младшему пациенту 39,49 года, старшему – 72,12 года. Диагноз G12.9 «Спинальная мышечная атрофия неуточненная» поставлен 2 взрослым женщинам 40 и 52 лет.

По данным общего и неврологического осмотров, все пациенты на момент исследования были стабильны, в удовлетворительном состоянии и не находились на ИВЛ. Данные о моторных нарушениях во всех исследованных историях болезни представлены результатами неврологического осмотра. Двигательные нарушения варьируются от слабо выраженного проксимального нижнего парапареза (n=13, 22%) до ярко выраженного тетрапареза (n=7, 12%) (таблица).

В ходе обследования пациентам был выполнен биохимический анализ крови на уровни креатинина, КФК и ЛДГ. Подтверждение диагноза происходило с помощью проведения молекулярно-генетического исследования лабораториями ФГБНУ «Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова» и на момент сбора материала было проведено 10 детям и 2 взрослым пациентам. Пациентам проводилась ЭМГ с мышц конечностей в накожном или игольчатом видах, у всех пациентов были выявлены специфические для СМА электромиографические изменения, данные о которых в большинстве случаев не были описаны количественно, что помешало нам установить связи между ЭМГ-картины, уровнями биомаркеров крови и выраженностю клинических



Уровни креатинина (А), КФК (Б) и ЛДГ (В) у пациентов с диагнозами G12.0, G12.1, G12.8 и G12.9 с учётом возраста

проявлений. Результаты исследований представлены в таблице. Статистически значимых различий в медианах креатинина и КФК между группами G12.0, G12.1, G12.8 и G12.9, а также их связи с моторными нарушениями найти не удалось (рисунок). Тем не менее обнаружены различия между уровнями ЛДГ в группах G12.0, G12.1, G12.8 и G12.9.

В ходе изучения архивных историй болезни одних и тех же пациентов (n=4) при повторных госпитализациях было отмечено, что уровни КФК были наивысшими (до 9000 Ед/л) у пациентов в группе G12.1 в дебюте заболевания и в дальнейшем снижались. Единичные данные повторных госпитализаций также указывают на повышение уровней КФК у пациентов групп G12.0 и G12.1 при начале проведения патогенетической терапии нусинерсоном и рисдипламом. К сожалению, значимость связи уровней КФК со стадией заболевания и началом терапии невозможно подтвердить статистически из-за недостатка архивных данных.

Статистический анализ данных лабораторных исследований и данных неврологического осмотра, полученных при изучении 112 архивных историй болезни 58 пациентов с диагнозами, классифицированными по шифрам G12.0, G12.1, G12.8 и G12.9, не показал связей уровней креатинина и КФК с диагностическими категориями. Несмотря на то, что уровни КФК в группах G12.1, G12.8 и G12.9 были выше, чем в группе G12.0, различия по группам не показали статистической значимости, поскольку больше связаны с возрастом, массой, полом и уровнем физической активности пациентов. С этими факторами также предположительно связаны различия уровней ЛДГ по группам G12.0, G12.1, G12.8 и G12.9.

**Выводы.** Рутинные методы лабораторной диагностики СМА, в частности с использованием определения уровней креатинина и КФК, не показали различий в выбранных группах и их связи с моторными нарушениями. Уровни ЛДГ показали значимые различия в группах, но предположительно связанные с массой тела и возрастом, а не с течением заболевания и уровнями двигательных нарушений. Результаты исследования не дают возможности сделать выводы в пользу эффективности оценки уровней креатинина, КФК и ЛДГ в оценке и прогнозировании течения заболевания. Выявление связи уровней КФК с динамикой в клинической картине и с ответом на применение

ние средств патогенетической терапии требует проведения дальнейших исследований. Таким образом, результаты данной работы говорят о неэффективности оценки уровней креатинина, КФК и ЛДГ в целях мониторинга и прогнозирования течения СМА, а также о нецелесообразности повторного проведения этих лабораторных исследований пациентам со СМА 5q.

В исследование включены материалы архива главного областного учреждения - СОКБ им. В.Д. Середавина, что исключает возможность учета данных пациентов со СМА, проживающих в Самарской области и не проходивших диагностику и лечение на базе СОКБ, кроме того, возраст некоторых пациентов выборки позволяет подозревать неверно установленный диагноз. Исследование проводилось ретроспективно и обладает недостатками данного метода; ограниченное количество данных также не позволяет в полной мере оценить динамическое изменение показателей биомаркеров крови отдельных пациентов.

*Работа проводилась сотрудниками Международного научно-образовательного центра нейропсихиатрии в рамках проекта «Банк инновационных нейропсихиатрических исследований: Приоритет-2030» (грант Приоритет 2030, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России).*

## Литература

1. Araujo, A. p., Araujo, M., & Swoboda, K.J. (2009). Vascular perfusion abnormalities in infants with spinal muscular atrophy. *The Journal of pediatrics*, 155(2), 292–294. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.01.071>
2. Kimizu, T., Ida, S., Okamoto, K., Awano, H., Niba, E., Wijaya, Y., Okazaki, S., Shimomura, H., Lee, T., Tominaga, K., Nabatame, S., Saito, T., Hamazaki, T., Sakai, N., Saito, K., Shintaku, H., Nozu, K., Takeshima, Y., Iijima, K., Nishio, H., Shinohara, M. (2021). Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan. *International journal of neonatal screening*, 7(3), 45. <https://doi.org/10.3390/ijns7030045>
3. Verhaart, I., Robertson, A., Wilson, I.J., Aartsma-Rus, A., Cameron, S., Jones, C.C., Cook, S.F., & Lochmüller, H. (2017). Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>
4. Singh, R.N., Howell, M.D., Otesen, E.W. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*. 2017 Mar;1860(3):299-315. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2016.12.008> Epub 2017 Jan 15.
5. Hao Ie, T., Duy, P.Q., An, M., Talbot, J., Iyer, C.C., Wolman, M., & Beattie, C.E. (2017). HuD and the Survival Motor Neuron Protein Interact in Motoneurons and Are Essential for Motoneuron Development, Function, and mRNA Regulation. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 37(48), 11559–11571. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1528-17.2017>
6. Giavazzi A, Setola V, Simonati A, Battaglia G (March 2006). "Neuronal-specific roles of the survival motor neuron protein: evidence from survival motor neuron expression patterns in the developing human central nervous system". *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 65 (3): 267–77. <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000205144.54457.a3>
7. Singh NN, Shishimorova M, Cao LC, Gangwani L, Singh RN (2009). "A short antisense oligonucleotide masking a unique intronic motif prevents skipping of a critical exon in spinal muscular atrophy". *RNA Biology*. 6 (3): 341–50. <https://doi.org/10.4161/rna.6.3.8723>
8. Hendrickson, B.C., Donohoe, C., Akmaev, V.R., Sugarman, E.A., Labrousse, P., Boguslavskiy, L., Flynn, K., Rohlf, E.M., Walker, A., Allitto, B., Sears, C., Scholl, T. Differences in SMN1 allele frequencies among ethnic groups within North America. (Letter) *J. Med. Genet.* 46: 641-644, 2009. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.066969>
9. Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Borkowska J, Kostera-Pruszczyk A, Sielska D, Jurek M, Hausmanowa-Petrusewicz I (2009). "Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease". *Acta Biochimica Polonica*. 56 (1): 103–8.
10. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M (January 1995). "Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene". *Cell*. 80 (1): 155–65. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90460-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90460-3)
11. Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH, Penchaszadeh GK, Wilhelmsen KC, Daniels R, Davies KE, Leppert M, Ziter F, Wood D (April 1990). "Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3". *Nature*. 344 (6266): 540–1. <https://doi.org/10.1038/344540a0>
12. Hong, J.M., Zhao, M., He, J., Huang, X.J., Zhao, Z.Y., Chen, W.J., Wang, N., & Li, J.J. (2020). Genetic screening method for analyzing survival motor neuron copy number in spinal muscular atrophy by multiplex ligation-dependent probe amplification and droplet digital polymerase chain reaction. *Chinese medical journal*, 133(20), 2510–2511. <https://doi.org/10.1097/CM9.00000000000001102>
13. Mercuri E, Finkel R.S., Muntoni F, Wirth B, Montes J., Main M., Mazzone E.S., Vitale M., Snyder B., Quijano-Roy S., Bertini E., Davis R.H., Meyer O.H., Simonds A.K., Schroth M.K., Graham R.J., Kirschner J., Iannaccone S.T., Crawford T.O., Woods S., Qian Y., Sejersen T., SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*. 2018 Feb;28(2):103-115. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>
14. Feng Y, Ge X, Meng L, Scull J, Li J, Tian X, Zhang T, Jin W, Cheng H, Wang X, Tokita M, Liu P, Mei H, Wang Y, Li F, Schmitt ES, Zhang WV, Muzny D, Wen S, Chen Z, Yang Y, Beaudet AL, Liu X, Eng CM, Xia F, Wong LJ, Zhang J. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing. *Genetics in Medicine* 19, 936–944 (2017). <https://doi.org/10.1038/gim.2016.215>
15. Lopez-Lopez, D., Loucera, C., Carmona,

- R., Aquino, V., Salgado, J., Pasalodos, S., Miranda, M., Alonso, Á., & Dopazo, J. (2020). SMN1 copy-number and sequence variant analysis from next-generation sequencing data. *Human mutation*, 41(12), 2073–2077. <https://doi.org/10.1002/humu.24120>
16. Alves, C., Zhang, R., Johnstone, A.J., Garner, R., Nwe, P.H., Siranosian, J.J., & Swoboda, K.J. (2020). Serum creatinine is a biomarker of progressive denervation in spinal muscular atrophy. *Neurology*, 94(9), e921–e931. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008762>
17. Freigang, M., Wurster, C.D., Hagenacker, T., Stolte, B., Weiler, M., Kamm, C., Schreiber-Katz, O., Osmanovic, A., Petri, S., Kowski, A., Meyer, T., Koch, J.C., Cordts, I., Deschauer, M., Lingor, P., Aust, E., Petzold, D., Ludolph, A.C., Falkenburger, B., Hermann, A., Günther, R. (2021). Serum creatine kinase and creatinine in adult spinal muscular atrophy under nusinersen treatment. *Annals of clinical and translational neurology*, 8(5), 1049–1063. <https://doi.org/10.1002/acn3.51340>
18. Yuan, A., Rao, M.V., Veeranna, & Nixon, R. A. (2017). Neurofilaments and Neurofilament Proteins in Health and Disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 9(4), a018309. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018309>
19. Kobayashi, D.T., Shi, J., Stephen, L., Ballard, K.L., Dewey, R., Mapes, J., Chung, B., McCarthy, K., Swoboda, K.J., Crawford, T.O., Li, R., Plasterer, T., Joyce, C., Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy Study Group, Chung, W.K., Kaufmann, P., Darras, B.T., Finkel, R.S., Sproule, D.M., Martens, W.B., Chen, K.S. (2013). SMA-MAP: a plasma protein panel for spinal muscular atrophy. *PloS one*, 8(4), e60113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060113>
20. Kolb, S.J., Coffey, C.S., Yankey, J.W., Krosschell, K., Arnold, W.D., Rutkove, S.B., Swoboda, K.J., Reyna, S.P., Sakonju, A., Darras, B.T., Shell, R., Kuntz, N., Castro, D., Iannaccone, S.T., Parsons, J., Connolly, A.M., Chiriboga, C.A., McDonald, C., Burnette, W.B., Werner, K. NeuroNEXT Clinical Trial Network and on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators (2016). Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Annals of clinical and translational neurology*, 3(2), 132–145. <https://doi.org/10.1002/acn3.283>
21. Alves, C., Zhang, R., Johnstone, A.J., Garner, R., Nwe, P.H., Siranosian, J.J., & Swoboda, K.J. (2020). Serum creatinine is a biomarker of progressive denervation in spinal muscular atrophy. *Neurology*, 94(9), e921–e931. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008762>
22. Querin, G., Lenglet, T., Debs, R., Stojkovic, T., Behin, A., Salachas, F., Le Forestier, N., Amandor, M., Lacomblez, L., Meininger, V., Bruneteau, G., Laforêt, P., Blancho, S., Marchand-Pauvert, V., Bede, P., Hogrel, J.Y., & Pradat, P.F. (2018). The motor unit number index (MUNIX) profile of patients with adult spinal muscular atrophy. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 129(11), 2333–2340. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.08.025>
23. Weng, W.C., Hsu, Y.K., Chang, F.M., Lin, C.Y., Hwu, W.L., Lee, W.T., Lee, N.C., & Chien, Y.H. (2021). CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 23(2), 415–420. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00987-w>
24. Kariyawasam, D., D'Silva, A., Howells, J., Herbert, K., Geelan-Small, P., Lin, C.S., & Farrar, M.A. (2020). Motor unit changes in children with symptomatic spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 92(1), 78–85. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324254>
25. Nandedkar, S.D., Barkhaus, P.E., & Stålberg, E. V. (2010). Motor unit number index (MUNIX): principle, method, and findings in healthy subjects and in patients with motor neuron disease. *Muscle & nerve*, 42(5), 798–807. <https://doi.org/10.1002/mus.21824>

**Б.А. Маркелов, К.В. Данилко, Т.И. Биккузин, А.А. Рахимов, А.А. Валиев**

## 3D-МОДЕЛИ ДЛЯ АНАЛИЗА ИНФИЛЬРАЦИИ ОПУХОЛИ МОНОЦИТАМИ-МАКРОФАГАМИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.29

УДК 57.085.23

Представлен аналитический обзор литературных данных современных исследований миграции (движения) моноцитов в опухолевом микроокружении с использованием различных трехмерных моделей миграции моноцитов в опухолевом микроокружении. Приведенные литературные данные могут выступать в качестве характеристики трехмерных моделей как оптимальной платформы для изучения функций как отдельных клеточных популяций иммунных клеток, так и целых клеточных ансамблей при развитии и терапии злокачественных новообразований. Одной из важнейших характеристик трёхмерной модели, оказывающих значительное влияние на прогностическую способность, является её клеточный состав. Приведённые данные чётко свидетельствуют о важности многообразия типов клеток используемых моделей, включая введение стромальных клеток (в частности фибробластов). Не менее высокое значение для прогностической способности имеют различные типы опухолевых клеток и их отдельные клеточные линии. Помимо самих компонентов, используемых для создания трехмерной модели, важное значение имеет характер организации вышеуказанных компонентов (различных типов и популяции клеток, а также структурные внеклеточные компоненты). Таким образом, настоящий аналитический обзор демонстрирует важность дальнейшей оптимизации трехмерных опухолевых моделей с целью получения ещё более эффективных средств воспроизведения нативной структуры опухолевого микроокружения.

**Ключевые слова:** трехмерный матрикс, моноциты, опухолевое микроокружение.

**МАРКЕЛОВ Виталий Андреевич** – аспирант ИБГ УФИЦ РАН, м.н.с. Института фундаментальной медицины Башкирского ГМУ, г. Уфа, [marckelow.vitalick2017@yandex.ru](mailto:marckelow.vitalick2017@yandex.ru);

**ДАНИЛКО Ксения Владимировна** – к.б.н., доцент, и.о. зав. лаб. Института фундаментальной медицины БГМУ Минздрава России, [kse-danilko@yandex.ru](mailto:kse-danilko@yandex.ru);

**БИККУЗИН Тимур Ильдусович** – с.н.с. Института фундаментальной медицины Башкирского ГМУ, [timur@bikkuzin.ru](mailto:timur@bikkuzin.ru), **РАХИМОВ Артур Ашотович** – к.ф.-м.н., с.н.с. ЦНИЛ Башкирского ГМУ, н.с. Института механики им. Р.Р. Мавлютова УФИЦ РАН, [ragar83@mail.ru](mailto:ragar83@mail.ru);

**ВАЛИЕВ Азат Ахматович** – н.с. ЦНИЛ Башкирского ГМУ, м.н.с. Института механики им. Р.Р. Мавлютова УФИЦ РАН, [azatphysic@mail.ru](mailto:azatphysic@mail.ru).

An analytical review of literature data of modern studies of monocyte migration (movement) in tumor microenvironment using various three-dimensional models of monocyte migration in tumor microenvironment is presented. The given literature data can serve as a characteristic of three-dimensional models as an optimal platform for studying the functions of both individual cell populations of immune cells and whole cell ensembles in the development and therapy of malignant neoplasms. One of the most important characteristics of a three-dimensional model, which has a significant impact on its prognostic ability, is the cellular composition used. The given data clearly demonstrate the importance of the diversity of cell types of the used models, including the introduction of stromal cells (in particular, fibroblasts). Various cell types form a complex system of interactions, thus forming three-dimensional models closest to native organismal conditions. Different types of tumor cells and their individual cell lines are of no less high importance for prognostic ability. For example, tumor spheroids that contain different types of cancer cells show a different secretory profile. As such, the pattern of monocyte infiltration and polarization may differ depending on the type of tumor cell line. In addition to the components themselves used to create the 3D model, the nature of the organization of the above components (different cell

types and populations, as well as structural extracellular components) is important. Therefore, this analytical review contains a separate structural section including the analysis of the diversity of structural groups of three-dimensional tumor models. Among the variety of the mentioned structural groups the following should be mentioned: suspensions of multicomponent cancer spheroids, various variants of microfluidic systems and a separate group of organoids - miniature models of native organs and tissues. Thus, this analytical review demonstrates the importance of further optimization of three-dimensional tumor models in order to obtain even more effective means of reproducing the native structure of the tumor microenvironment.

**Keywords:** three-dimensional matrix, monocytes, tumor microenvironment.

**Введение.** Изучение сложнейшей структуры микроокружения опухоли включает анализ взаимодействий между раковыми клетками, стромальным компонентом и клетками иммунной системы. В свою очередь, исследования с использованием трёхмерных моделей позволяют производить более точный анализ структуры микроокружения опухоли и взаимодействия отдельных её элементов друг с другом в сравнении с классическими двумерными моделями. Многочисленные исследования убедительно демонстрируют связь характера межклеточных взаимодействий с прогрессированием злокачественных солидных опухолей [32]. В последние годы сложность микроокружения опухоли была воспроизведена в передовых трехмерных моделях на основе клеточных культур. В то время как модели *in vivo* являются дорогостоящими и трудоемкими в разработке, классические 2D-модели *in vitro* не могут в достаточной степени повторить пространственно-временную динамику, характерную для физиологических условий *in vivo* [3], трехмерные модели обладают способностью в большей степени воспроизводить архитектуру и метаболизм исходной ткани [16]. Притом происходит перманентное улучшение и специализация трехмерных моделей в зависимости от исходных данных и конечных целей исследований, среди которых можно отметить включение различных белков внеклеточного матрикса или добавление различных типов поддерживающих клеток и создание ангиогенной среды [15, 19, 23].

Как правило, существующие трехмерные модели опухолевого микроокружения фокусируются на взаимодействии раковых клеток и их производных со стромальными клетками, такими как фибробласти, однако накопление все большего количества новых данных показывает значительную актуальность исследований взаимодействия элементов иммунной системы и микроокружения опухоли [32]. Действительно, современные многокомпонентные трехмерные модели клеточных культур могут быть оптимальной платформой для изучения

роли иммунной системы в злокачественных новообразованиях. Наглядным примером этого служит исследование K. Heungnam с использованием трехмерных моделей мезотелиомы, которое воспроизводит изменения сложных сетей биомаркеров, ассоциированных с иммунным ответом и апоптозом [21].

**Роль различных клеточных популяций для прогностической способности трехмерных опухолевых моделей.** Развитие злокачественного новообразования способствует качественному изменению клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Известно, что моноциты могут дифференцироваться в два функционально различных подтипа макрофагов: классические противовоспалительные макрофаги, известные как M1-подобные и M2-подобные макрофаги, которые, как известно, ассоциированы с прогрессированием опухоли посредством ремоделирования внеклеточного матрикса и стимулирования ангиогенеза [32]. В контексте настоящего исследования значительный интерес вызывают результаты использования существующих трехмерных клеточных моделей для анализа сложной системы взаимодействий моноцитов, макрофагов, раковых клеток и их микроокружения.

На данный момент классическим типом трехмерных моделей являются сферические клеточные структуры (сфераиды). По происхождению клеток выделяют следующие типы сфераидных моделей: модель многоклеточной опухоли с использованием клеточных линий, онкосфераиды из клеток диссоциированной солидной опухоли, тканевые опухолевые сфераиды, сформированные путем частичной диссоциации солидной опухоли, и органотипические многоклеточные сфераидные модели, отличающиеся от предыдущей модели отсутствием тканевой диссоциации. Последние две модели предполагают размытие между понятиями «сфераид» и «органоид». Тем не менее, термин «сфераид» является наиболее используемым для обозначения трехмерных культур клеток, включающий многокомпонент-

ные супензии первичных клеток или клеточных линий [8].

Анализ трехмерных сфераидных моделей культуры клеток рака прямой кишki человека (клеточная линия НРТ-18), сформированных в агарозных лунках, показал ассоциацию макрофагов с поверхностью сфераидов в течение 24 ч, с их последующей инфильтрацией и распадом в отсутствии выраженной цитотоксичности после 5 дней совместного культивирования. Также раковые сфераиды показали интенсификацию миграции в присутствии противовоспалительных макрофагов по сравнению с противовоспалительными и резидентными макрофагами в коллагеновом субстрате [32]. Анализ рекрутирования моноцитов периферической крови при помощи трехмерных сфераидных моделей фибробластов в агарозных лунках показал, что инфильтрация моноцитов характерна для раковых сфераидных моделей фибробластов, тогда как обычные модели сфераидов фибробластов показали низкую степень инфильтрации [35]. Равным образом для сфераидных моделей клеток рака молочной железы, содержащих фибробласти, была показана более высокая скорость миграции моноцитов относительно моделей без них [17], что поднимает вопрос о раковых и стромальных клетках как основах для рекрутирования иммунных клеток. Однако данные результаты не подтвердились в исследованиях плоскоклеточного рака головы и шеи (далее ПРГШ), так как не было зафиксировано значительных различий в интенсивности инфильтрации мононуклеарными клетками периферической крови (далее МПК) фибробластных сфераидных моделей клеток ПРГШ и сфераидных моделей клеток ПРГШ без фибробластов. Притом при увеличении количества МПК наблюдалось увеличение их концентрации на поверхности сфераидных моделей без дальнейшей инфильтрации. Тем не менее, экспериментальное подавление экспрессии рецептора эпителиального фактора роста приводило к усилению инфильтрации [5].

Исследования с использованием трехмерных сфераидных моделей

клеток рака молочной железы (клеточная линия SUM159PT) показали значительную инфильтративную способность макрофагов, опосредованную деятельностью матриксных металлопротеиназ. Сами по себе сфераиды клеток рака молочной железы в значительной степени способны инфильтрировать в среде фибрillлярного коллагена I типа, однако они теряли какую-либо выраженную способность к инфильтрации в субстрате экстракта мышного внеклеточного матрикса (Matrigel1). Внесение макрофагов как в составе раковых сфераидов, так и непосредственно в сам субстрат мышного внеклеточного матрикса значительно улучшило инфильтративную способность сфераидов клеток рака молочной железы, но не увеличило инвазивность в среде фибрillлярного коллагена [33].

Макрофаги M2-типа способствуют инвазивности трёхмерных сфераидных моделей клеток рака молочной железы в экстракте базальной мембранны Gultrex1 посредством паракринной передачи сигналов, а также при помощи прямых межклеточных взаимодействий во время совместного культивирования в субстрате коллагена I типа [11, 14]. Фибробласти, входящие в состав ракового микроокружения, и, собственно, сами раковые клетки, способствуют M2-дифференциации макрофагов посредством секреции таких факторов, как интерлейкин-6 (IL-6) и стромальный фактор роста-1 (SDF-1) [22].

Исследования трёхмерных сфераидных моделей клеточных культур с использованием альгинатной пористой платформы AlgiMatrix™ показали, что культивирование клеток рака молочной железы мыши только с фибробластами оказалось негативное влияние на образование раковых сфераидов, тогда как совместное культивирование только с макрофагами вообще ингибировало их рост. В свою очередь, только совместное культивирование макрофагов, фибробластов и раковых клеток приводило к увеличению количества сфераидов [31]. Добавление макрофагов к субстрату коллагена крысиного хвоста, включающего слой дермальных мышиных фибробластов, поверх которых культивировали клетки плоскоклеточной мышной карциномы, приводило к поляризации макрофагов в M2-подобный фенотип с последующей активной инвазией клеток карциномы в коллагеновый субстрат за счет увеличения коллагенолитической активности металлопротеиназ (MMP2 и MMP9). Исследователи подтвердили полученный результат посредством анализа совместного культивирования клеток плоскоклеточного рака кожи человека, первичных дермальных фибробластов человека и макрофагов, полученных из моноцитов человека [20].

Эти результаты указывают на значительное влияние состава трехмерной матрицы на взаимодействие между иммунными и раковыми клетками. Кроме того, вышеуказанное подтверждает значительное влияние иммунных клеток при взаимодействии раковых клеток и их микроокружения.

**Значение различных типов опухолевых клеток и их отдельных клеточных линий для прогностической способности трехмерных опухолевых моделей.** Опухолевые сфераиды, включающие различные типы раковых клеток, также демонстрируют различия секреторного профиля. В соответствии с этим интенсивность инфильтрации моноцитов и характер их поляризации может различаться в зависимости от типа опухолевой клеточной линии. В частности, недавнее исследование показало наибольшую инфильтративную активность моноцитов для сфераидов, созданных с использованием клеточных линий рака поджелудочной железы MIA и PaCa-2 (рак поджелудочной железы), а наименьшую инфильтративную активность продемонстрировали моноциты в сфераидных моделях рака молочной железы MCF-7 [24]. Более того, указанные результаты согласуются с данными других исследований [17, 25]. Также было выявлено, что фибробласти 1BR.3.G улучшают стабильность сфераидов и повышают общую физиологическую значимость моделей. При совместном культивировании фибробластов 1BR.3.G и раковых клеток MIA PaCa-2 наблюдалось образование более мелких и компактных сфераидов. Впрочем, степень их стабильности зачастую оставалась низкой [24], что, по-видимому, является общей проблемой для этой линии раковых клеток [6, 25], указывая на отсутствие связи активной инфильтрации и поляризации моноцитов с клеточной линией фибробластов.

Нельзя не отметить результаты анализа влияния ингибиторов и антител CSF1R, вносимых одновременно с моноцитами в аналогичные трехмерные модели клеточных линий MCF-7, HT-29 (рак толстой кишки), PANC-1 (рак поджелудочной железы), MIA PaCa-2, так как в данном случае был показан неоднородный характер сни-

жения инфильтративной способности моноцитов между рассматриваемыми моделями в ответ на воздействие антител и ингибиторов CSF1R. Видимое снижение инфильтративной способности моноцитов было показано для моделей, включающих клеточные линии MCF-7 и MIA PaCa-2, в то время как сфераиды клеточных линий HT-29 и PANC-1 демонстрируют незначительное снижение инфильтративной способности [18].

В результате поляризации моноцитарных предшественников, зависящей от типа раковых клеток, исследователи наблюдают различные фенотипические проявления опухоль-ассоциированных макрофагов, что четко фиксируется в результате анализа трехмерных моделей. В частности, сфераиды MIA PaCa-2 поляризуют инфильтрирующие моноциты в M2-подобные макрофаги, тогда как макрофаги, полученные из костного мозга, поляризованные сферой-дными моделями MCF-7, проявляют M1-подобный фенотип. Среди других моделей, формируемых с использованием клеточных линий HT-29 и PANC-1, наблюдают смешанный тип поляризации с преобладанием макрофагов M2-подобного фенотипа и экспрессией маркеров M1-подобного фенотипа. Стоит отметить заметные отличия между макрофагами, детерминированными опухолевым микроокружением, и макрофагами, полученными из костного мозга и поляризованными совместным культивированием с опухолевыми сферой-дными моделями. Представленные результаты указывают на специфическую роль клеточных взаимодействий между раковыми клетками и моноцитами [24], а также хорошо соотносятся с данными о более выраженном развитии фенотипа, ассоциированного с развитием опухоли, для макрофагов, встроенных непосредственно в опухолевые сфераиды, по сравнению с макрофагами, которые диффузно рассеяны по всему коллагеновому субстрату [7].

Анализ профиля секреции рассматриваемых моделей опухолевых клеток показал заметные различия уже до совместного культивирования с моноцитами, подтверждая способность раковых клеток влиять на инфильтрирующие моноциты в зависимости от их индивидуального профиля секреции. Как правило, сфераиды MCF-7 проявляли общий низкий уровень секреции растворимых факторов. Вместе с тем, микроокружение сферой-дных моделей MIA PaCa-2 демонстрировало четкий пропрессорный профиль в сочетании

с высокой секрецией противовоспалительного цитокина IL-10 и проангидиогенных факторов. Впрочем, секреция большинства растворимых факторов существенно увеличивалась при добавлении моноцитов к культурам сфероидов. Общим для всех моделей является увеличение уровней CCL2, CCL22, CCL24 и IL-10. CCL2, CCL22 и CCL24 связаны с M2-подобной поляризацией и достоверно ассоциированы с плохим прогнозом у онкобольных. Параллельно с этим наблюдалось снижение секреции IL-12 – ключевого фактора противоопухолевого иммунного ответа. Для моделей, включающих клеточные линии HT-29, PANC-1 и MIA PaCa-2, показан высокий уровень секреции VEGF, который, помимо преобразования иммунного микроокружения в иммуносупрессивное состояние, связан с экспрессией факторов CCL2 и IL-4 необходимых для рекрутования моноцитов [24]. Вместе с тем моноциты, инфильтрирующие сфероиды HT-29, могут также обладать противоопухолевой активностью, поскольку характерная для них секреция CXCL10 и CXCL11 была связана с подавлением опухолевой активности [13, 24].

Гистологический анализ моделей показал следующие структурные особенности: фибробласти в трехмерной модели клеточной линии HT-29 структурно связаны с некротическим ядром, для сфероидов клеточной линии MCF-7 показано прямое взаимодействие с клетками MCF-7 с последующим формированием дифференцированных структур.

Аналогичные результаты были выявлены уже при использовании различных клеточных линий рака молочной железы: самая высокая интенсивность моноцитарной инфильтрации была показана для трехмерных сфероидных моделей клеточной линии Hs578T (ER-отрицательная карцинома); сфероидные модели клеточной линии T47D показали умеренную степень инфильтрации моноцитов; наименьшая степень моноцитарной инфильтрации показана для сфероидных моделей клеточных линий BT549 (протоковая карцинома), BT474 (протоковая карцинома) и MCF7 (ER-положительная аденокарцинома) [17], что указывает на способность трехмерных моделей клеточных культур достоверно воспроизводить процессы опухолевого развития вплоть до различий на молекулярном уровне. На основе анализа сфероидных моделей двух разных клеточных линий рака молочной железы (MCF-7 и MDA-MB-231), обладающих различ-

ной агрессивностью, были показаны принципиально различные эффекты взаимодействия между моноцитами и раковыми клетками. С одной стороны, для сфероидных моделей менее агрессивной клеточной линии MCF-7 присутствие моноцитов снижало экспрессию таких маркеров злокачественности опухоли, как металлопротеиназа 9, урокиназный активатор плазмино-гена, циклооксигеназа-2, остеопонтин. С другой стороны, совместное культивирование моноцитов с трехмерными сфероидными моделями агрессивной клеточной линии MDA-MB-231 увеличивало экспрессию генов матриксных металлопротеиназ, в результате чего раковые клетки и моноциты демонстрировали большую совместную инфильтративную способность в субстрате экстракта мышного внеклеточного матрикса (Matrigel) [22].

Схожие результаты были показаны и для дендритных клеток, полученных из клеток периферической крови посредством воздействия IL-4 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), при совместном культивировании со сфероидами разных опухолевых клеточных линий. В зависимости от опухолевой клеточной линии различался характер модуляции дендритных клеток [18].

Существуют исследования, которые демонстрируют взаимосвязь между моноцитарной и нейтрофильной инфильтрацией. Так, при инфильтрации сфероидов CD14+ моноцитами происходит последующее снижение нейтрофильной инфильтрации. Напротив, предшествующая инфильтрация нейтрофилами не влияла на последующую инфильтрацию моноцитов, а опухоли с истощением макрофагов у мышей показали более высокую инфильтрацию нейтрофилами [28].

Таким образом, трехмерные клеточные модели являются целесообразным средством для изучения инфильтративной способности моноцитов и поляризации опухолеассоциированных макрофагов вплоть до особенностей различных типов опухолей и их отдельных клеточных линий, что позволяет использовать её в качестве восприимчивого инструмента скрининга противораковых соединений *in vitro*.

**Разнообразие структурных групп трехмерных опухолевых моделей.** С целью создания опухолевых моделей немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) *in vitro*, включающих миелоидный компартмент, Sofia P. Rebelo и др. подготовили трехмерные модели

клеточных культур, заключенные в альгинатные микрокапсулы со средним диаметром  $652 \pm 26$  мкм. Данная трехмерная модель включала три клеточных компартмента: сфероиды клеток НМРЛ (клеточная линия NCI-H157), ассоциированные с раком фибробласти (CAF) и моноцитарную клеточную линию THP-1. Микрокапсулированные модели содержали в супензионной культуре при постоянном перемешивании в течение трёх недель. Каждый тип клеток демонстрировал высокую жизнеспособность в течение всего времени культивирования. Пролиферация клеток была равномерной во всех компартментах и приводила к десятикратному увеличению концентрации опухолевых клеток к третьей неделе, что было сопоставимо с ростом в опухолевых монокультурах и контрольных группах с двойным совместным культивированием (клетки НМРЛ культивировали либо с опухоль-ассоциированными фибробластами, либо с моноцитарной клеточной линией THP-1). Эти результаты свидетельствуют о том, что совместное культивирование стромальных и моноцитарных клеток не оказывало значимого влияния на опухолевую пролиферацию [2].

В течение периода культивирования модели, состоящие из трёх указанных компонентов, содержали многочисленные сфероиды и клеточные кластеры, включающие все типы клеток (клетки НМРЛ, CAF и THP-1). Напротив, в микрокапсулах опухолевых монокультур обнаруживались от одного до трёх крупных сфероидов, имеющих рыхлую форму и состоящих из клеток положительных по N-кадгерину и виментину (NCI-H157 сохраняют свой типичный мезенхимальный фенотип при микроракапсуляции). Более того, в наблюдаемых многокомпонентных моделях происходило интенсивное накопление белков внеклеточного матрикса: фибронектина, коллагенов первого и четвёртого типов, что вкупе с множественными клеточными кластерами и одиночными клетками, формировало тканеподобную модель. На периферии альгинатных микрокапсул наблюдалось интенсивное накопление белков внеклеточного матрикса, в которых располагались клетки, демонстрирующие миграционный фенотип, что свидетельствует об активном перемещении клеток внутри микрокапсул и формировании более инвазивного фенотипа [2].

Одиночные CD45+ положительные клетки и их небольшие скопления обнаруживались вокруг более крупных

опухолевых сфераидов как в трехмерных моделях с тремя компартментами, так и в иммуноцит-опухолевых моделях. Подобное распределение CD45+ клеток в рассматриваемых моделях свидетельствует об усиливающейся активности микроокружения опухоли в отношении инфильтрации миелоидных клеток в опухолевые сфераиды. Аналогичное распределение показано для CD68. Высокая экспрессия CD68 свидетельствует об активной дифференцировке моноцитов в макрофаги. Более того, в моделях с тремя компартментами и парных контрольных моделях (THP-1/CAF и THP-1/HMRP) фиксировалось высокое содержание CD163+ клеток, в то время как в моноцитарных монокультурах CD163+ клетки фиксировались на остаточном уровне. Это свидетельствует о способности стимулировать дифференцировку моноцитарных клеток в направлении M2-подобного фенотипа как для опухолевых клеток, так и для CAF. Соотношение CD163+/CD68+ клеток, характеризующее долю M2-подобных макрофагов, для трехмерной модели с тремя компартментами и контрольной модели «THP-1/HMRP» составляет примерно 15–20% и всего 2% в культуре «CAF/THP1». Высокая степень поляризации была подтверждена с использованием трехмерных моделей с моноцитами периферической крови (PBM) донорского происхождения. В среднем через 4 дня культивирования в полных моделях 70–80% CD45+ клеток экспрессировали M2-подобные маркеры (CD206 и CD163), в то время как в монокультуре микроинкапсулированных PBM только 2–6%.

Высокая доля клеток CD163+ клеток показывает, что представленная модель (трехмерная сфераидная структура из трех компартментов, инкапсулированная в альгинатную оболочку) способствует клеточной миграции, схожей с миелоидной инфильтрацией при раке легкого человека в физиологических условиях. На значительно более низком уровне CD163+ клетки наблюдались в контрольных культурах с «THP-1/HMRP» и «THP-1/CAF». Это согласуется с предыдущими сообщениями о высокой активности CAF в контексте привлечения моноцитов, ассоциированных с выраженным изменением секреторного профиля и высокой продукцией белков внеклеточного матрикса. Более того, в моделях совместного культивирования моноцитов крови со сфераидами клеток рака молочной железы и сфераидами опухоль-ассоциированных фибробластов

(CAF) миграция моноцитов была выше в направлении сфераидов CAF, для которых показана сверхэкспрессия CCL2 [17]. Высокое значение CAF подтверждается в исследованиях с использованием классических моделей рака. В пределах опухолевого микроокружения CAF способствуют рекрутированию моноцитов и их дифференциации в иммуносупрессивные макрофаги M2 посредством синтеза интерлейкина-6 (IL-6) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) [10], а также в миелоидные супрессорные клетки (MDSC) через сигнал преобразования и активации транскрипции 3 (STAT3) [26].

Важной особенностью показанной трехмерной модели является использование инертного каркаса, поскольку введение физиологически релевантных белков внеклеточного матрикса остается фундаментальной проблемой для анализа опухолей *in vitro* [30]. Рассматриваемые альгинатные микрокапсулы позволяют накапливать коллаген I и IV типов и фибронектин, образуя коллагеновые волокна с единичными клеточными включениями, что способствует формированию тканеподобных структур [29].

Использование классических трехмерных моделей позволяет получать относительно достоверные результаты в контексте анализа опухолевого микроокружения. Однако сами по себе указанные модели обладают низкой прогностической силой в отношении динамических параметров опухолей *in vivo*. Указанная проблема получила решение посредством комбинации стандартных трехмерных моделей и контролируемых динамических сред. Интересной иллюстрацией данного подхода является трехмерная многокомпонентная клеточная модель (клетки рака молочной железы, CAF, эндотелиальные клетки), культивируемая на микроридкостном чипе. Архитектура указанной модели предполагает поток среды из периферических камер, заселенных клетками рака молочной железы и PBM, через центральную камеру, занятую CAF. Анализ представленной модели подтверждает способность CAF модулировать иммунные клетки, сокращая время их контакта с опухолевыми клетками [8].

Микроридкостные системы представляют собой трехмерные модели с высокой пропускной способностью и возможностью автоматизированной обработки нескольких проб, позволяя создавать миметические среды в соответствии со свойствами исследуемого

органа и ткани [27]. Анализ с применением трехмерных микроридкостных моделей показал высокое значение фактора регуляции интерферона (IRF-8) для способности иммунных клеток ограничивать инвазивность раковых клеток, что подтверждается результатами исследований *in vivo* [4, 9]. Любопытный результат был показан с использованием трехмерных микроридкостных систем для воспроизведения и анализа взаимодействия раковых клеток и сосудистой сети опухоли в присутствии иммуноцитов. Два канала, заселенные клетками карциномы молочной железы человека (MDA231) и эндотелиальными клетками (HUEVC), были соединены трехмерной гидрогелевой структурой на основе внеклеточного матрикса, в результате чего эндотелиальные клетки образовали слой на поверхности внеклеточного матрикса, а опухолевые клетки активно инфильтрировали его. В результате заселения опухолевого канала мышьями макрофагами (RAW264.7) наблюдалась значительно более высокая скорость интравазации в эндотелиальный слой [34].

В следующем исследовании используется трехмерная модель, представляющая из себя микроридкостную систему каналов, заполненных средой и коллагеновым субстратом, которые включают клетки гепатоцеллюлярной карциномы. Работа с данной моделью предполагает миграцию иммунных клеток, маркированных флуоресцентным красителем, из периферийных каналов, заполненных средой, в центральный канал, заполненный коллагеновым субстратом и клетками гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме того, включение так называемых мертвого и живого дискриминационных красителей в состав субстрата позволяет детектировать динамику гибели клеток [3]. Указанная трехмерная модель опухоли была адаптирована посредством увеличения клеточного разнообразия микроридкостной системы путем включения первичных моноцитов человека. Моноциты супензировали вместе с агрегатами клеток-мишеней в коллагеновом геле, вводили в центральную область гидрогеля микроридкостного устройства и культивировали в течение ночи. Конечное расположение клеток в микрофлюидной платформе имитирует некоторые особенности опухолевого микроокружения *in vivo*, что позволяет анализировать многочисленные межклеточные взаимодействия [12]. Помимо увеличения клеточного разнообразия как качественного изменения

трехмерных моделей некоторые исследователи предполагают важность пропорционального соотношения различных клеточных групп, так как это может способствовать миметичности разрабатываемых моделей [8].

К обособленной группе трехмерных моделей, близких по своим свойствам к классическим сфероидным моделям, относятся так называемые органоиды, представляющие из себя миниатюрные модели органов, встроенные во внеклеточный матрикс и сформированные из стволовых и слабодифференцированных клеток, полученных путем механического или ферментативного расщепления первичной донорской ткани. Органоиды воспроизводят архитектуру, а также разнообразие клеточных компартментов и организацию исходной ткани, что позволяет в значительной степени воспроизводить физиологические условия. Органоиды, полученные от пациентов, позволяют получить трехмерную культуру раковых клеток, выделенных из первичных обработанных тканей, что может приводить к потере стромальных и иммунных компартментов. После формирования исследовательской модели органоидов, полученных от пациентов, в качестве ко-культуры могут быть внесены мононуклеарные клетки периферической крови или другие группы иммунных и стромальных клеток [8].

**Заключение.** Из данных, представленных выше, формируется четкое представление о важности дальнейшей оптимизации трехмерных опухолевых моделей с целью получения оптимальных средств воспроизведения всего разнообразия структур и условий опухолевой стромы. Оценка терапевтических соединений в классических 2D-моделях может позволить относительно достоверно изучать разнообразные эффекты противоопухолевых агентов на иммунные клетки вне контекста опухолевого микроокружения. Однако влияние противоопухолевых агентов на инфильтрацию и модуляцию иммунных клеток в комплексе с опухолевым микроокружением не может быть изучено должным образом посредством классических двумерных моделей. Вероятно, это и объясняет относительно низкий уровень успеха противораковой иммунотерапии, прошедшей доклинические испытания на 2D-моделях [1, 2]. Опухолевые трехмерные клеточные модели представляются оптимальным средством для изучения инфильтративной способности моноцитов и последующей по-

ляризации опухоль-ассоциированных макрофагов. Необходимо отметить высокий уровень чувствительности трехмерных моделей, позволяющий фиксировать сложный комплекс изменений в соответствии с разными клеточными популяциями и клеточными линиями, что позволяет использовать её в качестве восприимчивого инструмента скрининга противораковых соединений *in vitro*.

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 22-25-0053, <https://rscf.ru/project/22-25-00531/>.

## Литература

1. 3D tumor spheroid models for *in vitro* therapeutic screening: a systematic approach to enhance the biological relevance of data obtained / Zanoni M, et al. *Sci Rep.* 2016;6:19103. Published 2016 Jan 11. Doi:10.1038/srep19103.
2. 3D-3-culture: A tool to unveil macrophage plasticity in the tumour microenvironment / Rebelo SP, et al. *Biomaterials.* 2018;163:185-197. Doi:10.1016/j.biomaterials.2018.02.030.
3. A 3D microfluidic model for preclinical evaluation of TCR-engineered T cells against solid tumors / Pavesi A, et al. *JCI Insight.* 2017;2(12):e89762. Published 2017 Jun 15. Doi:10.1172/jci.insight.89762.
4. A multidisciplinary study using *in vivo* tumor models and microfluidic cell-on-chip approach to explore the cross-talk between cancer and immune cells / Mattei F, et al. *J Immunotoxicol.* 2014;11(4):337-346. Doi:10.3109/1547691X.2014.891677.
5. A novel mechanism for anti-EGFR antibody action involves chemokine-mediated leukocyte infiltration / Hoffmann TK, et al. *Int J Cancer.* 2009;124(11):2589-2596. Doi:10.1002/ijc.24269.
6. A synergic approach to enhance long-term culture and manipulation of MiaPaCa-2 pancreatic cancer spheroids / Cavo M, et al. *Sci Rep.* 2020;10(1):10192. Published 2020 Jun 23. Doi:10.1038/s41598-020-66908-8.
7. Akins EA, Aghi MK, Kumar S. Incorporating Tumor-Associated Macrophages into Engineered Models of Glioma // *iScience.* 2020;23(12):101770. Published 2020 Nov 5. Doi:10.1016/j.isci.2020.101770.
8. Boucherit N, Gorvel L, Olive D. 3D Tumor Models and Their Use for the Testing of Immunotherapies // *Front Immunol.* 2020;11:603640. Published 2020 Dec 10. Doi:10.3389/fimmu.2020.603640.
9. Cancer-driven dynamics of immune cells in a microfluidic environment / Agliari E, et al. *Sci Rep.* 2014;4:6639. Published 2014 Oct 16. Doi:10.1038/srep06639.
10. Cancer-Stimulated CAFs Enhance Monocyte Differentiation and Protumoral TAM Activation via IL6 and GM-CSF Secretion / Cho H, et al. *Clin Cancer Res.* 2018;24(21):5407-5421. Doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0125.
11. Cell type-dependent pathogenic functions of overexpressed human cathepsin B in murine breast cancer progression / Bengsch F, et al. *Oncogene.* 2014;33(36):4474-4484. Doi:10.1038/onc.2013.395.
12. Characterizing the Role of Monocytes in T Cell Cancer Immunotherapy Using a 3D Microfluidic Model / Lee SWL, et al. *Front Immunol.* 2018;9:416. Published 2018 Mar 6. [published correction appears in *Front Immunol.* 2018 Jul 24;9:1719]. Doi:10.3389/fimmu.2018.00416.
13. CXCL9, CXCL10, CXCL11/CXCR3 axis for immune activation - A target for novel cancer therapy / Tokunaga R, et al. *Cancer Treat Rev.* 2018;63:40-47. Doi:10.1016/j.ctrv.2017.11.007.
14. Cytokines secreted by macrophages isolated from tumor microenvironment of inflammatory breast cancer patients possess chemotactic properties / Mohamed MM, et al. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;46:138-147. Doi:10.1016/j.biocel.2013.11.015.
15. Extracellular matrix stiffness and composition jointly regulate the induction of malignant phenotypes in mammary epithelium / Chaudhuri O, et al. *Nat Mater.* 2014;13(10):970-978. Doi:10.1038/nmat4009.
16. Groebe K, Mueller-Klieser W. Distributions of oxygen, nutrient, and metabolic waste concentrations in multicellular spheroids and their dependence on spheroid parameters // *Eur Biophys J.* 1991;19(4):169-181. Doi:10.1007/BF00196343.
17. Importance of CCL2-CCR2A/2B signaling for monocyte migration into spheroids of breast cancer-derived fibroblasts / Ksiazkiewicz M, et al. *Immunobiology.* 2010;215(9-10):737-747. Doi:10.1016/j.imbio.2010.05.019.
18. In vitro 2D and 3D cancer models to evaluate compounds that modulate macrophage polarization / Helleberg Madsen N, et al. *Cell Immunol.* 2022;378:104574. Doi:10.1016/j.cellimm.2022.104574.
19. Influence of the stiffness of three-dimensional alginate/collagen-I interpenetrating networks on fibroblast biology / Branco da Cunha C, et al. *Biomaterials.* 2014;35(32):8927-8936. Doi:10.1016/j.biomaterials.2014.06.047.
20. Integrating macrophages into organotypic co-cultures: a 3D *in vitro* model to study tumor-associated macrophages / Linde N, et al. *PLoS One.* 2012;7(7):e40058. Doi:10.1371/journal.pone.0040058.
21. Kim H, Phung Y, Ho M. Changes in global gene expression associated with 3D structure of tumors: an *ex vivo* matrix-free mesothelioma spheroid model // *PLoS One.* 2012;7(6):e39556. Doi:10.1371/journal.pone.0039556.
22. MMP1, MMP9, and COX2 expressions in promonocytes are induced by breast cancer cells and correlate with collagen degradation, transformation-like morphological changes in MCF-10A acini, and tumor aggressiveness / Chimal-Ramírez GK, et al. *Biomed Res Int.* 2013;2013:279505. Doi:10.1155/2013/279505.
23. Modeling human tumor angiogenesis in a three-dimensional culture system / Seano G, et al. *Blood.* 2013;121(21):e129-e137. Doi:10.1182/blood-2012-08-452292.
24. Monocyte Infiltration and Differentiation in 3D Multicellular Spheroid Cancer Models / Madsen NH, et al. *Pathogens.* 2021;10(8):969. Published 2021 Jul 30. Doi:10.3390/pathogens10080969.
25. Pancreatic cancer cell/fibroblast co-culture induces M2 like macrophages that influence therapeutic response in a 3D model / Kuen J, et al. *PLoS One.* 2017;12(7):e0182039. Published 2017 Jul 27. Doi:10.1371/journal.pone.0182039.
26. Pancreatic cancer-associated stellate cells promote differentiation of myeloid-derived suppressor cells in a STAT3-dependent manner / Mace TA, et al. *Cancer Res.* 2013;73(10):3007-3018. Doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-4601.
27. Photothermal treatment of glioma: an *in vitro* study of macrophage-mediated delivery of gold nanoshells / Baek SK, et al. *J Neurooncol.* 2011;104(2):439-448. Doi:10.1007/s11060-010-0511-3.

28. Plasticity in tumor-promoting inflammation: impairment of macrophage recruitment evokes a compensatory neutrophil response / Pahler JC, et al. *Neoplasia*. 2008;10(4):329-340. Doi:10.1593/neo.07871.
29. Popper HH. Progression and metastasis of lung cancer // *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35(1):75-91. Doi:10.1007/s10555-016-9618-0.
30. Screening out irrelevant cell-based models of disease / Horvath P, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(11):751-769. Doi:10.1038/nrd.2016.175.
31. Spheroid formation and invasion capacity are differentially influenced by co-cultures of fibroblast and macrophage cells in breast cancer / Rama-Esendarli D, et al. *Mol Biol Rep.* 2014;41(5):2885-2892. Doi:10.1007/s11033-014-3144-3.
32. The next level of 3D tumour models: immunocompetence / Nyga A, et al. *Drug Discov Today*. 2016;21(9):1421-1428. Doi:10.1016/j.drudis.2016.04.010.
33. The process of macrophage migration promotes matrix metalloproteinase-independent invasion by tumor cells / Guiet R, et al. *J Immunol*. 2011;187(7):3806-3814. Doi:10.4049/jimmunol.1101245.
34. Three-dimensional microfluidic model for tumor cell intravasation and endothelial barrier function / Zervantonakis IK, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(34):13515-13520. Doi:10.1073/pnas.1210182109.
35. Tumor-associated fibroblasts recruit blood monocytes into tumor tissue / Silzle T, et al. *Eur J Immunol*. 2003;33(5):1311-1320. Doi:10.1002/eji.200323057.

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.30

УДК 616.8-07

А.В. Ашхотов, Н.А. Шнайдер, В.В. Трефилова, М.А. Новицкий, М.М. Петрова, Р.Ф. Насырова

## РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ДИСКОГЕННОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Целью данного обзора является обновление уровня знаний врачей-неврологов о роли провоспалительных цитокинов в развитии и хронизации дискогенного болевого синдрома у пациентов с дегенерацией межпозвонковых дисков.

**Ключевые слова:** цитокины; цитокиновый статус; дегенерация межпозвонковых дисков; биомаркеры; хроническое воспаление, дискогенный болевой синдром.

The purpose of this review is to update the knowledge of neurologist doctors about the role of proinflammatory cytokines in the development and chronicity of discogenic pain syndrome in patients with intervertebral disc degeneration.

**Keywords:** cytokines; cytokine status; disk degeneration; biomarker; chronic inflammation, discogenic pain syndrome.

**Введение.** Дегенерация межпозвонковых дисков (ДМД) является мультифакториальным хроническим рецидивирующими патологическим процессом, первично поражающим пульпозное ядро (ПЯ) межпозвонково-

го диска и далее распространяющимся на фиброзное кольцо (ФК) и другие элементы позвоночно-двигательного сегмента (ПДС). Патогенетический механизм проявляется в определенных условиях различными (рефлекторными, компрессионными, компрессионно-рефлекторными и рефлекторно-компрессионными) неврологическими синдромами [1]. В новой международной классификации болезней 11 пересмотра (МКБ XI) выделен отдельный блок для кодировки дискогенной патологии – блок FA80 «Дегенерация межпозвонкового диска с вовлечением и без вовлечения нервной системы». В новой МКБ-11 не предусматривается использования терминов «дорсопатия» и «дорсалгия». Термин «дорсопатия» может быть использован только в случае категории FB1Z - «состояния, связанные с позвоночником, неуточненные». Боль в спине не дискогенного характера (не связанная с поражением межпозвонкового диска (МПД)) может кодироваться как ME84 - «боль в спине, источниками которой являются мышцы, нервы, кости, суставы или другие структуры позвоночника» или MG30.3 «хроническая вторичная ске-

летно-мышечная боль». Отдельно выделяются другие категории, имеющие непосредственное отношение к ДМД (табл. 1) [2].

Один из основных механизмов ДМД – это потеря протеогликанов [3], следствием чего является снижение осмотического давления в матрице диска и потеря молекул воды, что проявляется изменением механических свойств МПД. Постепенно эти процессы приводят к выпячиванию и снижению высоты МПД. Потеря протеогликанов способствует перемещению сывороточных белков и цитокинов во внеклеточный матрикс (ВКМ), которые воздействуют на клетки ПЯ и ускоряют процесс ДМД [3]. Активность матричных металлопротеиназ (ММП) и катепсинов играет важную роль в процессе денатурации и распада коллагена, фибронектина и протеогликанов. Следствием этого процесса является остеоартритная дегенерация, выпячивание связок в позвоночный канал с компрессией нервальных структур [39]. В дегенеративный каскад вовлекаются корешки спинномозговых нервов, что вызывает хроническую боль в основном за

Институт персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева: **АШХТОВ Азамат Вячеславович** – невролог-исследователь, ashkhotov.v@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3565-8657, **ШНАЙДЕР Наталья Алексеевна** – д.м.н., проф., гл.н.с., naschnaider@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2840-837X, **ТРЕФИЛОВА Вера Васильевна** – аспирант, ORCID: 0000-0002-4378-1308; **НАСЫРОВА Регина Фаритовна** – д.м.н., гл.н.с., ORCID: 0000-0003-1874-9434; Госпиталь для ветеранов войн (г. Санкт-Петербург): **ТРЕФИЛОВА Вера Васильевна** – невролог, **НОВИЦКИЙ Максим Александрович** – невролог, ORCID: 0000-0003-2001-6432; Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого: **ШНАЙДЕР Наталья Алексеевна** – д.м.н., проф., в.н.с., ORCID: 0000-0002-2840-837X, **ПЕТРОВА Марина Михайловна** – д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8493-0058.

Таблица 1

## Кодировка дегенерации межпозвонковых дисков по МКБ-11 и МКБ-10

Блок/код МКБ-11	Наименование блока/кода		Блок/код МКБ-10
FA80	«Дегенерация межпозвонкового диска»	«Другие дорсопатии, связанные с поражением межпозвонкового диска»	M50-M53
8B93.6 8B93.8 8B42	«Радикулопатия вследствие поражения МПД» «Радикулопатия вследствие спондилеза» «Миелопатия при спондилезе»		M50-M53 M47.1 M47.2
FA8Z	«Спондилез»		M47
ME84	«Боль в спине»	«Дорсалгия»	M54
MG30	«Хроническая боль»		-
FB1Z	«Состояния, связанные с позвоночником, неуточненные»		-

счет их компрессии и отчасти за счет неоангиогенеза (врастания мельчайших нервных окончаний в дегенерирующий ДМД и их активации за счет постоянного выброса медиаторов воспаления, в том числе провоспалительных цитокинов) [36].

В последние годы цитокиновый дисбаланс рассматривается как один из наиболее важных механизмов формирования стойкого вертеброгенного болевого синдрома [41], заключающийся в смещении баланса цитокинов в сторону увеличения содержания провоспалительных цитокинов и поддержании хронического воспаления в дегенерирующих МПД и окружающих тканях [7]. Выброс большого количества провоспалительных цитокинов опосредуется клетками ПЯ и ФК, а также макрофагами, нейтрофилами, Т- и В-лимфоцитами. Провоспалительные цитокины вызывают цепь патофизиологических реакций, приводящих к дегенерации [12,25], окислению [12,18], аутофагии [19,34], старению [31,38] и апоптозу [34] клеток МПД (табл. 2).

Соответственно, тонкий баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами определяет общий эффект воспалительной реакции у пациентов с ДМД и ожидаемый терапевтический ответ на назначаемые лекарственные средства (ЛС) [26], а также возможности использования более высокотехнологичных методов лечения в случае тяжелой ДМД и персистирующей дискогенной боли в спине [17].

Повреждение, вызванное провоспалительными цитокинами при дегенерации межпозвоночных дисков

Цитокины (интерлейкины (ИЛ), лимфокины, моноциты, интерфероны и хемокины) являются важными компонентами иммунной системы (рис. 1) [7]. Они действуют совместно со спец-

ифическими ингибиторами цитокинов и растворимыми рецепторами цитокинов, регулируя иммунный ответ человека. Дисбаланс продукции цитокинов или экспрессии цитокиновых рецепторов и/или нарушение регуляции цитокинового баланса способствует развитию и прогрессированию ДМД. Цитокины классифицируют на две большие группы: провоспалительные и противовоспалительные. Зависимое от времени нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов определяет исход воспалитель-

ной реакции как одного из основных механизмов развития ДМД [7].

Провоспалительные цитокины играют центральную роль в развитии ДМД, продукцируются преимущественно активированными макрофагами и участвуют в усилении воспалительных реакций, служат для сдерживания и устранения воспалительных очагов посредством активации местных и системных воспалительных реакций, могут напрямую модулировать активность клеток в различных структурах МПД, включая ПЯ, ФК и ВКМ [25]. Ос-

Таблица 2

## Теории о роли цитокинов в развитии дегенерации межпозвонкового диска

Теория	Участвующие цитокины	Источники
Теория деградации структур внеклеточного матрикса межпозвонкового диска	ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-21, ИЛ-23, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$	[8,12,25]
Теория окисления	ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$	[14,18]
Теория механической нагрузки	ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО- $\alpha$	[9,16]
Теория программируемой гибели клеток (апоптоза)	ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$	[19,30,33,35]
Теория клеточной пролиферации	ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-17, ФНО- $\alpha$	[11,22]
Теория преждевременного старения	ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$	[31,38]
Теория аутофагии	ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\beta$	[19,34]
Теория ангиогенеза и неоиннервации	ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-17, ФНО- $\alpha$	[10,14]
Теория гипоксии	ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$	[12]
Теория нарушения клеточного цикла	ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-17, ФНО- $\alpha$	[44]

Примечание. В табл. 2-3: ИЛ-1 $\beta$  – интерлейкин 1  $\beta$ ; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИЛ-8 – интерлейкин 8; ИЛ-17 – интерлейкин 17; ИЛ-18 – интерлейкин 18; ИЛ-21 – интерлейкин 21; ИЛ-23 – интерлейкин 23; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухолей альфа; ИФН- $\gamma$  – интерферон гамма; ИФН- $\beta$  – интерферон бета.



Рис. 1. Основные группы цитокинов

новные провоспалительные цитокины, ответственные за ранние ответы, — это интерлейкины 1 альфа (ИЛ-1 $\alpha$ ), 1 бета (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкин 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Другими провоспалительными медиаторами являются члены семейства ИЛ-20, ИЛ-33, фактор ингибирования лейкемии (ФИЛ), интерферон гамма (ИФН- $\gamma$ ), онкостатин М (ОСМ), цилиарный нейротрофический фактор (ЦНТФ), трансформирующий фактор роста бета (ТГФР- $\beta$ ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), ИЛ-11, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18, а также другие хемокины, которые хемоаттрактируют воспалительные клетки. ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  проявляют свое действие как эндогенные пирогены, усиливающие синтез вторичных медиаторов и провоспалительных цитокинов макрофагами и мезенхимальными клетками, стимулирующие продукцию белков острой фазы или привлекающие воспалительные клетки. ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-12 и ИЛ-18 хорошо охарактеризованы как провоспалительные цитокины [7].

Интерлейкин 1 $\beta$  — один из ключевых провоспалительных цитокинов, который участвует в регуляции врожденного иммунного ответа [28]. Подвергшиеся апоптозу клетки-макрофаги выделяют только ИЛ-1, но не выделяют ИЛ-6 или ФНО- $\alpha$ , свидетельствуя о том, что *in vivo* апоптоз макрофагов в МПД является источником высвобождении цитокина. ИЛ-1 $\beta$  может способствовать экспрессии матричных металлопротеиназ в МПД. ИЛ-1 $\beta$  стимулирует дизентерин-подобную металлопротеазу с тромбоспондином-1 мотива (ДМТМ), что может регулировать выработку ДМТМ-4 и ДМТМ-5 в

МПД, способствуя потере ВКМ и развитию ДМД [24]. Отмечается связь ИЛ-1 $\beta$  с преждевременным стресс-индуцированным старением клеток МПД. В стимулированных ИЛ-1 $\beta$  клетках ПЯ значительно повышены уровни  $\beta$ -галактозидазы [38], что приводит к увеличению числа стареющих клеток МПД и снижению способности к самообновлению клеток. ИЛ-1 $\beta$  способствует продукции проапоптотических белков, включая расщепленную каспазу 3 (фермента координатора апоптоза) и Вах (белка промотора апоптоза), и снижает продукцию антиапоптотического содержимого в МПД. Стимуляция ИЛ-1 $\beta$  резко повышала активность каспазы-3, коэффициент клеточного апоптоза и продукцию расщепленного ПАРП (поли (АДФ-рибоз) полимеразы), Вах, каспазы-3 и расщепленной каспазы-3, но снижала уровень В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2 — белка ингибитора апоптоза) в МПД крыс. Стимуляция ИЛ-1 $\beta$  приводит к резкому увеличению скорости апоптоза в ФК крыс за счет повышения активности каспазы-3, которая также подавляется 17 $\beta$ -эстрадиолом [44].

Также ИЛ-1 $\beta$  связан с пироптозом, формой воспалительной запрограммированной гибели клеток, связанной с секрецией ИЛ-1 $\beta$ . Процесс пироптоза является провоспалительным и запускается воспалительным доменом пиринина семейства НОД-подобных рецепторов 3 (NLRP-3) (пириновый домен 3 семейства NLR (NLRP3)), который зависит от образования олигомеров пятнистых белков, связанных с апоптозом, известных как пироптосомы [35]. Кроме того установлено, что пироптоз связан с ДМД, опосредованной пропиобактерией *P. acnes*. Повышен-

ные уровни NLRP3, ИЛ-1 $\beta$ , каспазы-5, каспазы-1 и гастермина Д (супрессора опухолевого роста) были обнаружены в клетках ПЯ после совместного культивирования с *P. acnes* [40].

Обнаружено множество факторов, способных модулировать пролиферацию клеток ПЯ, таких как тимозин бета-4, инсулинподобный гранулоцитарный фактор роста 1 (ИФР-1) и лептин. Стимуляция ИЛ-1 $\beta$  значительно подавляет пролиферацию МПД [11].

Процессы неоиннервации и неонгиогенеза, вероятно, усиливают тяжесть и скорость развития ДМД. Избыточная экспрессия наиболее важного проангиогенного фактора — фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), приводит к ускорению ДМД [14], так же как и избыточная экспрессия нейротрофических факторов, таких как фактор роста нервов (ФРН) и мозгового нейротрофического фактора (МНФ) [10].

Интерлейкин 2 — продукируют зрелые Т-клетки, данный цитокин участвует в созревании Т-клеток и В-клеток, функционируя для них в качестве фактора роста. Уровни ИЛ-2 в сыворотке пациентов с болью в пояснице были значительно ниже, чем в контрольной группе, подобно другим факторам, включая ИЛ-6, ИЛ-4 и ММП-1 [37]. Следует признать, что роль ИЛ-2 в развитии ДМД все еще продолжает изучаться.

Интерлейкин 8 — продуцируется макрофагами, Т-лимфоцитами, нейтрофилами и другими клетками в ответ на антиген; ИЛ-8 является самым мощным из числа человеческих хемокинов [7]. ИЛ-8 вызывает гипералгезию, запуская местную выработку симпатических аминов, которые повышают чувствительность болевых рецепторов [36]. Оксилитерный/нитрозативный стресс и механические повреждения приводят к повышению уровня ИЛ-8 в дегенерирующих МПД [9].

Неблагоприятное механическое напряжение клеток ПЯ и ФК человека и острая механическая травма *ex vivo* МПД человека индуцирует увеличение экспрессии ИЛ-8 [16]. Показано повышение уровня ИЛ-8 после стерильного воспаления МПД, включая активацию толл-одобных рецепторов 2-го типа (ТПРе2) в клетках ПЯ [13], обработки ФНО $\alpha$  клеток ФК, обработки ИЛ-1 $\beta$  клеток ПЯ с активацией ТПРе2 [5].

Интерлейкин 12 — секретируют макрофаги и дендритные клетки в качестве реакции на компоненты клеточной стенки бактерии. ИЛ-12 вызывает стимуляцию пролиферации, активацию и повышение цитотоксичности

натуральных киллеров (НК-клеток) и Т-клеток, участвуя в их дифференцировке в Т-хелперы 1-го типа (Tx-1) [7], что также играет роль в развитии ДМД. ИЛ-12 вызывает индукцию секреции ИФН-γ, ФНО-α и имеет синергетический эффект с ИЛ-18 [7]. ИЛ-12 функционирует вместе с такими цитокинами, как ИФН-γ, и было отмечено различие уровней данных цитокинов во фрагментах грыж МПД и в клетках дегенерирующих МПД [21]. Соответственно, как ИЛ-12, так и ИФН-γ, а также другие цитокины (ИЛ-4, ИЛ-6) показали более высокие уровни во фрагментах грыж МПД. Хотя, с другой стороны, уровни экспрессии данных цитокинов, полученные из МПД при аутопсии, у пациентов с ДМД не имели существенных различий с их уровнями в ПЯ и ФК у клинически здоровых людей [20].

Интерлейкин 17 – продуцируется

Tx-17, ускоряет развитие ДМД, стимулируя секрецию провоспалительных цитокинов макрофагами [7], способствует деградации ВКМ, усиливая воспалительную реакцию, индуцируя неонгиогенез и ингибируя аутофагию и пролиферацию клеток ПЯ.

Высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-17А и ФНОα были отмечены в крови у пациентов с поражением поясничных спинномозговых корешков по сравнению с пациентами с синдромом нейропатической боли, а уровень Tx-17 был повышен в венозной крови у пациентов с поражением поясничных спинномозговых корешков по сравнению с пациентами с синдромом нейропатической боли [43]. В исследовании *in vitro* обработка ИЛ-17А клеток ПЯ, выделенных из МПД, показала, что ИЛ-17А ингибирует пролиферацию клеток и синтез ВКМ [22]. Лечение ИЛ-17А и анти-ИЛ-17А нейтрализующими антителами

значительно снижает ответ на ИЛ-6, циклооксигеназу 2 (ЦОГ-2), ММП-3 и ММП-13. ИЛ-17А может ингибировать аутофагию в клетках ПЯ с ДМД человека путем активации сигнального пути Р13К/Akt/Bcl-2 (классического пути антиапоптоза в клетках) (Р13К - ингибиторы фосфоинозитида-3-киназы; Akt - протеинкиназы B). Основываясь на защитной роли аутофагии при ДМД, можно сделать вывод, что ИЛ-17А способствует развитию ДМД путем ингибирования аутофагии [19].

Интерлейкин 18 – член надсемейства ИЛ-1 со структурой, сходной с ИЛ-1β, строго регулируемый провоспалительный цитокин, который расщепляется каспазой-1 с образованием биологически активной молекулы. Уровень ИЛ-18 возрастает при воспалительных процессах в организме [4]. Опосредованная данным цитокином активация Т-клеток и НК-клеток ведет к секреции

Таблица 3

Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе дегенерации межпозвонковых дисков

Цитокин	Ген: ОММ	Роль в межпозвонковом диске	Клиническая роль	Источники
ИЛ -1β	<i>IL1B</i> : 147720	Инициация воспалительных, окислительных, дегенеративных, апоптических каскадов. Ассоциация с преждевременным старением и остановкой клеточного роста. Гиперэкспрессия ФРЭС, ФРН, МНФ.	+++	[24,35,38]
ИЛ -8	<i>CXCL8</i> : 146930	Повышение миграции нейтрофилов, Т-клеток и моноцитов. Косвенное усиление окислительного стресса, что может привести к гибели клеток МПД. Участие в патогенезе острой нейропатической боли.	+/-	[8,9,16,36]
ИЛ -12А	<i>IL12A</i> : 161560	Стимуляция пролиферации. Активация и повышение цитотоксичности натуральных киллеров и Т-клеток. Стимуляция дифференцировки Tx-1. Индукция секреции ИФН-γ и ФНО-α, синергизм с провоспалительными цитокинами.	++	[7]
ИЛ -17	<i>IL17A</i> : 603149	Инициация воспалительного и дегенеративного каскада. Ассоциация с остановкой клеточного роста. Стимуляция ангиогенеза.	+++	[19,43]
ИЛ -18	<i>IL18</i> : 600953	Инициация воспалительного и дегенеративного каскада (активация ИФН-γ). Инициация апоптического и окислительного каскада. Ассоциация с преждевременным старением клеток МПД.	+++	[42]
ФНО-α	<i>TNF</i> : 191160	Инициация воспалительного, апоптического, окислительного и дегенеративного каскадов клеток МПД. Ассоциация с преждевременным старением и остановкой клеточного роста. Промотор аутофагии.	+++	[7,24,35]
ИФН-γ	<i>IFNG</i> : 147570	Инициация воспалительного и дегенеративного каскада в клетках МПД. Участие в патогенезе острой нейропатической боли при ДМД.	++	[20]

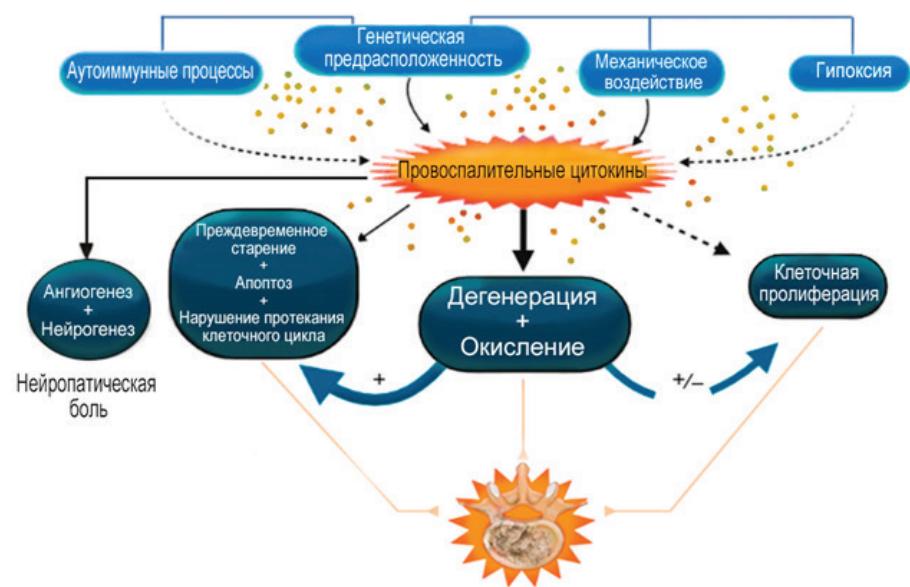
Примечание. (+/-) – сомнительная прогностическая роль в развитии дегенерации межпозвонковых дисков (ДМД); (+) – низкая прогностическая роль в развитии ДМД; (++) – умеренная прогностическая роль в развитии ДМД; (+++) – значительная прогностическая роль в развитии ДМД; ИЛ-12 – интерлейкин 12; МНФ – мозговой нейротрофический фактор; НК-клетки – натуральные киллеры; Т-клетки – Т-лимфоциты; Th1 – Т-хелперы 1 типа; ФНО2 – фактор некроза опухоли 2; ФРН – фактор роста нервов; ФРЭС – фактор роста эндотелия сосудов.

гамма-интерферона (ИФН- $\gamma$ ), активации макрофагов, секретирующих такие цитокины, как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, которые, в свою очередь, вызывают усиленную деградацию матрикса как непосредственно, так и посредством активации протеиназ, подобных ММП [27].

ИЛ-18 активирует каспазу-1 и инфламмасомную систему, увеличивая продукцию активных форм кислорода в клетках, что приводит к дальнейшей продукции ИЛ-18 и апоптозу нейронов [30]. ИЛ-18 может повышать уровень антиапоптотических белков BCL-2 и BCL-XL (B-клеточной лимфомы очень больших размеров) [33], а также вызывать воспалительные реакции в синовиоцитах и хондроцитах, повышая экспрессию таких провоспалительных факторов, как ФНО- $\alpha$ , простаногландин E2 (ПГЕ-2) и ЦОГ-2, способствуя ускорению дегенерации хряща и развитию остеоартрита [42].

**Фактор некроза опухолей альфа** – как наиболее важный провоспалительный цитокин, усиливает экспрессию ЦОГ-2 в клетках МПД, а также увеличивает продукцию ПГЕ-2 (регулирующего активность различных сигнальных путей через рецепторы простаногландинов семейства G-белков), что стимулирует работу Wnt-сигнального пути (внутриклеточного сигнального пути, регулирующего эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных новообразований) ФНО- $\alpha$ -ПГЕ-2 через receptor простаногландинов E3 (EP3 receptor). ФНО- $\alpha$  активирует p65, янус-киназу (JNK) и p38-участки митоген-активируемого протеинкиназного (МАПК) сигнального пути в клетках ПЯ в МПД. При этом стимуляция пролиферативных процессов, осуществляемая через ФНО- $\alpha$ , зависит от взаимодействия NF-кВ, JNK и p38 сигнальных путей. Кратковременное воздействие ФНО- $\alpha$  стимулирует пролиферативные процессы через МАПК путь без задействования киназ, регулируемых внеклеточными сигналами 1/2 (ERK1/2) [8]. Кроме того, ФНО- $\alpha$  участвует в активации NLRP-3 путей воспаления [35].

Стимуляция ФНО- $\alpha$  способствует продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-6 в ФК МПД у взрослых. Результатом стимуляции ФНО- $\alpha$  является повышение уровня субстанции Р (СР), а также индукция экспрессии ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8. ФНО- $\alpha$  стимулирует синтез активных форм кислорода, что впоследствии связано с тяжестью дегенерации МПД. ИЛ-17 и ФНО- $\alpha$  могут индуцировать секрецию медиаторов воспаления в клетках ФК и ПЯ у па-



**Рис. 2.** Механизмы дегенерации межпозвонковых дисков (модифицирован авторами из [6]). Эффекты провоспалительных цитокинов при дегенерации межпозвоночных дисков (ДМД). Примечание: (+) – взаимосвязанные механизмы развития ДМД; (+/-) – возможная связь между механизмами развития ДМД

циентов с хирургическим вмешательством при ДМД, включая ИЛ-6, NO и ПГЕ2. ИЛ-17 и ФНО- $\alpha$  повышают уровень молекулы межклеточной адгезии (ICAM (InterCellular Adhesion Molecule)-1) в клетках МПД [8]. ФНО- $\alpha$  приводит к стимуляции экспрессии множества ММП и ADAMTS, индуцируя их экспрессию путем активации сигнального пути NF-кВ/МАРК. ФНО- $\alpha$  положительно влияет на синтез ММП-1, ММП-3, ММП-13, ADAMTS-4 и ADAMTS-5 в МПД *ex vivo*, приводя к деградации агрекана и коллагена в ПЯ. Благодаря стимуляции ФНО- $\alpha$  значительно повышаются уровни ММП-3 и ADAMTS-5, а продукция коллагена II типа, наоборот, снижается [24].

**Интерферон гамма** – растворимый цитокин, который преимущественно высвобождается Тх-1, цитотоксическими Т-лимфоцитами и натуральными киллерами [7]. Это провоспалительный цитокин, активирующийся в ядре МПД, который оказывает влияние на тканеспецифические макрофаги в клетках ПЯ при ДМД. Любое структурное изменение в гене, кодирующем ИФН- $\gamma$ , которое приводит к повышению уровня его экспрессии, теоретически способно участвовать в патогенезе развития заболевания, в связи с активацией данного цитокина при нейровоспалении, а также его воздействии на ноцицепторную систему организма [23].

**Дискуссия.** Обобщение роли провоспалительных цитокинов в разви-

тии ДМД представлено в табл. 3 и на рис. 2.

Пассивные и активные иммунные привилегированные барьеры повреждаются при развитии ДМД и вовлекаются различные механизмы [29], нарушающие иммунный баланс в микроокружении дегенерирующего МПД. Это дополнительно вовлекает в МПД различные специфические и неспецифические иммунные клетки, которые совместно с секреируемыми клетками МПД цитокинами усугубляют патологический процесс, препятствуют выздоровлению и способствуют развитию острых и хронических дискогенных болевых синдромов. Увеличение экспрессии факторов роста и провоспалительных цитокинов в области аутоиммунной реакции МПД способствует активизации неоваскуляризации и нейрогенеза [36]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов ускоряют развитие ДМД, усиливают деградацию агрекана, коллагена, способствуя изменению фенотипа клеток МПД и их микроокружение [15]. Более того, провоспалительные цитокины могут вызывать гибель клеток МПД и деградацию клеток ВКМ в дегенерирующих МПД, способствуя дальнейшему прогрессированию ДМД. Таким образом, воспалительная реакция хоть и может быть вовлечена в возникновение заболевания, но она также имеет решающее значение для поддержания гомеостаза тканей. Например, при оптимальном цитокиновом балансе она может спо-

составлять восстановлению/регенерации тканей МПД [32].

Таким образом, этот описательный обзор помогает по-новому взглянуть на роль провоспалительных цитокинов в патогенетических механизмах ДМД, что, в свою очередь, устанавливает новые цели для будущих разработок перспективных терапевтических стратегий у пациентов с данной патологией и с ДМД-ассоциированными болевыми синдромами.

## Литература

1. Дегенеративе дистрофические заболевания позвоночника / Луцк А.А., Садова, М.А., Крутко А.В. и др. / Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации "Ассоциация травматологов и ортопедов России" (АТОР). Новосибирск;2012:264.
2. Degenerative-dystrophic diseases of the spine / Lutsik A.A., Sadova, M.A., Krutko A.V. [et al.]. Clinical recommendations of the All-Russian public organization 'Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia' (ATOR). Novosibirsk; 2012:264.2.
3. Сорокин Ю.Н. Боль в спине и дегенерация межпозвонковых дисков в Международной классификации болезней 11-го пересмотра / Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсаковой. 2019;119(8):153–159 <https://doi.org/10.17116/jneuro201911908115>
4. Sorokin Yu.N. Back Pain and Intervertebral Disc Degeneration in the International Classification of Diseases 11th Revision / S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2019; 119(8): 153–159 (<https://doi.org/10.17116/ineuro2019119081153>.
5. Cabal-Hierro L., Lazo P.S. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors. *Cell Signal* 2012;24:1297–1305. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.02.006.
6. Patil P., Niedernhofer L.J., Robbins P.D. [et al.] Cellular senescence in intervertebral disc aging and degeneration. *Curr Mol Biol Rep.* 2018;4(4): 180–190. doi: 10.1007/s40610-018-0108-8.
7. Cua D.J., Tato C.M. / Innate IL-17-producing cells: The sentinels of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;10:479–489. doi: 10.1038/nri2800.
8. Shneider N.A., Ashhotov A.V., Trefilova V.V. [et al.] Cytokine imbalance as a biomarker of inter-vertebral disk degeneration. Cytokine imbalance as a biomarker of intervertebral disk degeneration. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2360. doi: 10.3390/ijms24032360.
9. Shneider N.A., Khasanova A.K., Strelnik A.I. [et al.] Cytokine imbalance as a biomarker of therapeutic resistance to antipsychotics. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23:x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>.
10. Likhitpanichkul M., Torre O.M., Gruen J. [et al.]. Do mechanical strain and TNF- $\alpha$  interact to amplify pro-inflammatory cytokine production in human annulus fibrosus cells? *J. Biomech.* 2016;49: 1214–1220. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.02.029.
11. Dudli S., Haschtmann D., Ferguson S.J. Fracture of the vertebral endplates; but not equine-nergetic impact load, promotes disc degeneration in vitro. *J. Orthop. Res.* 2012;30:809–816. doi: 10.1002/jor.21573.
12. Effects of secreted factors in culture medium of annulus fibrosus cells on microvascular endothelial cells: Elucidating the possible pathomechanisms of matrixdegradation and nerve in-growth in disc degeneration / Moon H.J., Yurube T., Lozito T.P. [et al.] / *Osteoarthr. Cartil.* 2014;22:344–354. doi: 10.1016/j.joca.2013.12.008.
13. Wang S.L., Yu Y.L., Tang C.L. [et al.]. Effects of TGF- $\beta$ 1 and IL-1 $\beta$  on expression of ADAMTS enzymes and TIMP-3 in human intervertebral disc degeneration. *Exp. Ther. Med.* 2013;6:1522–1526. doi: 10.3892/etm.2013.1348.
14. Deng X., Zhao F., Kang B. [et al.]. Elevated interleukin-6 expression levels are associated with intervertebral disc degeneration. *Exp. Ther. Med.* 2016;11:1425–1432. doi: 10.3892/etm.2016.3079.
15. Klawitter M., Hakozaki M., Kobayashi H. [et al.]. Expression and regulation of toll-like receptors (TLRs) in human intervertebral disc cells. *Eur. Spine J.* 2014;23:1878–1891. doi: 10.1007/s00586-014-3442-4.
16. Liu X.W., Kang J., Fan X.D. [et al.]. Expression and significance of VEGF and p53 in rat degenerated intervertebral disc tissues. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2013;6:404–406. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60047-4.
17. Yamamoto J., Maeno K., Takada T. [et al.]. Fas ligand plays an important role for the production of pro-inflammatory cytokines in intervertebral disc nucleus pulposus cells. *J. Orthop. Res.* 2013;31:608–615. doi: 10.1002/jor.22274.
18. Gawri R., Rosenzweig D.H., Krock E. [et al.]. High mechanical strain of primary intervertebral disc cells promotes secretion of inflammatory factors associated with disc degeneration and pain. *Arthritis Res. Ther.* 2014;16:R21. doi: 10.1186/ar4449.
19. He W.S., Zou M.X., Yan Y.G. [et al.]. Interleukin-17A promotes human disc degeneration by inhibiting autophagy through the activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/Bcl2 signaling pathway. *World Neurosurg.* 2020;143:215–223. doi: 10.1016/j.wneu.2020.07.117.
20. Xue H., Yao Y., Wang, X. [et al.]. Interleukin-21 is associated with the pathogenesis of lumbar disc herniation. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2015;14:509–518.
21. Intervertebral disk degeneration and repair / Dowdell J., Erwin M., Choma T. [et al.] / *Neurosurgery* 2017;80(3S):46–54. doi: 10.1093/neurology/nwy078.
22. Lin X., Lin Q., Ye J.-J. Role of IL-17 in Nucleus Pulposus Cell Proliferation and Metabolism Cultured In Vitro / *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2015;8:41–47. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60185-1.
23. Moen G.-H., Moen A., Schistad E.I. [et al.]. Local up-regulation of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) following disc herniation is involved in the inflammatory response underlying acute lumbar radicular pain. *Cytokine* 2017;97:181–186. doi: 10.1016/j.cyto.2017.06.005.
24. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- $\beta$  / *Mol. Cell.* 2002;10:417–426. doi: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
25. Rigal J., Leglise A., Barnetche T. [et al.]. Meta-analysis of the effects of genetic polymorphisms on intervertebral disc degeneration. *Eur. Spine J.* 2017;26:2045–2052. doi: 10.1007/s00586-017-5146-z.
26. Molecular basic of pharmacotherapy of cytokine imbalance as a component of intervertebral disc de-generation treatment / Shnayder N.A., Ashhotov A.V., Trefilova V.V. [et al.] / *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7692. doi: 10.3390/ijms24097692.
27. Murata Y., Onda A., Rydevik B. Changes in pain behavior and histologic changes caused by application of tumor necrosis factor-alpha to the dorsal root ganglion in rats / *Spine* 2006;31:530–535. doi: 10.1097/01.brs.0000201260.10082.23.
28. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs / *Cardiovasc. Res.* 2006;69:562–573. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.12.002.
29. Lan T., Shiyou-Hu Shen Z., Yan B. [et al.]. New insights into the interplay between miRNAs and autophagy in the aging of intervertebral discs. *Ageing Res. Rev.* 2021;65:101227. doi: 10.1016/j.arr.2020.101227.
30. Ojala J.O., Sutinen E.M. The role of interleukin-18, oxidative stress and metabolic syndrome in Alz-heimer's disease / *J. Clin Med.* 2017;6:55. doi: 10.3390/jcm6050055.
31. Xie J., Li B., Zhang P. [et al.]. Osteogenic protein-1 attenuates the inflammatory cytokine-induced NP cell senescence through regulating the ROS/NF- $\kappa$ B pathway. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 99:431–437. doi: 10.1016/j.bioph.2018.01.053.
32. Zador F., Joca S., Nagy-Grocz G. [et al.]. Pro-inflammatory cytokines: potential links between the endocannabinoid system and the kynurenic pathway in depression. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:5903. doi: 10.3390/ijms22115903.
33. Pro-inflammatory interleukin-18 increases Alzheimer's disease-associated amyloid-beta production in human neuron-like cells / Sutinen E.M., Pirttila T., Anderson G. [et al.] / *J. Neuroinflamm.* 2012;9: 199. doi: 10.1186/1742-2094-9-199.
34. Bai Z., Liu W., He D. [et al.]. Protective effects of autophagy and NFE2L2 on reactive oxygen species-induced pyroptosis of human nucleus pulposus cells. *Aging.* 2020;12(8):7534–7548. doi: 10.18632/aging.103109.
35. Adamczak S.E., de Rivero Vaccari J.P., Dale G. [et al.]. Pyroptotic neuronal cell death mediated by the AIM2 inflammasome. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014;34:621–629. doi: 10.1038/jcbfm.2013.236.
36. Qazi B.S., Tang K., Qazi A. Recent advances in underlying pathologies provide insight into interleukin-8 expression-mediated inflammation and angiogenesis / *Int. J. Inflam.* 2011;2011:908468. doi: 10.4061/2011/908468.
37. Weber K.T., Alipui D.O., Sison C.P. [et al.]. Serum levels of the proinflammatory cytokine interleukin-6 vary based on diagnoses in individuals with lumbar intervertebral disc diseases. *Arthritis Res. Ther.* 2016;18:3. doi: 10.1186/s13075-015-0887-8.
38. Yang M., Peng Y., Liu W. [et al.]. Sirtuin 2 expression suppresses oxidative stress and senescence of nucleus pulposus cells through inhibition of the p53/p21 pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;513(3):616–622. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.03.200.
39. Brown S., Rodrigues S., Sharp C. [et al.]. Staying connected: structural integration at the intervertebral disc-vertebra interface of human lumbar spines. *Eur Spine J.* 2017;26(1):248–258. doi: 10.1007/s00586-016-4560-y.
40. Tchetina E.V., Markova G.A. Regulation of energy metabolism in the growth plate and

- ostearthritic chondrocytes / *Rheumatol. Int.* 2018;386:1963–1974. doi: 10.1007/s00296-018-4103-4.
41. Nurgaliev Z.A., Schneider N.A., Trefilova V.V. [et al.]. The Frequency of Low Back Pain. *Personal-ized Psychiatry and Neurology* 2023;3(1):28-41. <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-1-28-41>.
42. Li Y., Samartzis D., Campbell D.D. [et al.]. Two subtypes of intervertebral disc degeneration distinguished by large-scale population-based study. *Spine J.* 2016;(9):1079-89. doi: 10.1016/j.spinee.2016.04.020.
43. Harper E.G., Guo C., Rizzo H. [et al.]. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: Implications for psoriasis pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 2009;129:2175–2183. doi: 10.1038/jid.2009.65.
44. Wang H., Ding W., Yang D. Different concentrations of 17 $\beta$ -estradiol modulates apoptosis induced by interleukin-1 $\beta$  in rat annulus fibrosus cells / *Mol. Med. Rep.* 2014;10:2745–2751. doi: 10.3892/mmr.2014.2514.

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.31

УДК 616-006.6

И.В. Кононова, С.Н. Мамаева

# СРАВНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И НА ПОВЕРХНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СКАНИРУЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ У ПАЦИЕНТКИ С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Для объяснения более продуктивного выделения ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) из эритроцитарной фракции крови по сравнению с плазмой у пациенток с раком шейки матки, было изучено изображение венозной крови с помощью сканирующей электронной микроскопии. Выявлено, что количество наноразмерных биочастиц, среди которых предположительно могут быть несущие ДНК ВПЧ опухолевые внеклеточные везикулы, на поверхности эритроцитов больше, чем в плазме. Для подтверждения того, что эритроцитарная фракция крови является более продуктивным биологическим образцом для выделения ДНК ВПЧ нужно продолжение молекулярно-генетических исследований.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, скрининг, внеклеточные везикулы.

To explain the more productive isolation of HPV DNA from the blood component compared to plasma in cervical cancer patients, using scanning electron microscopy images of venous blood were studied. It was revealed that there are more nano-sized bioparticles on the erythrocytes surface than in plasma. It has been suggested that among nano-sized bioparticles there may be tumor extracellular vesicles carrying HPV DNA. To confirm that the erythrocyte fraction of blood is a more productive biological sample for isolating HPV DNA, continued molecular genetic studies are needed.

**Keywords:** human papillomavirus, screening, extracellular vesicles.

Несмотря на массово проводимый в России скрининг для профилактики рака шейки матки, смертность от него остаётся высокой и существенно не снижается. А в большинстве регионов Арктической зоны Российской Федерации (АЗРФ) смертность от рака шейки матки выше, чем общероссийская, и также не имеет тренда к снижению [3]. На территориях АЗРФ имеются трудности в реализации государственных задач по повышению уровня жизни населения, обеспечению его качественными товарами и услугами.

**КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., в.н.с. ЯНЦ КМП, Якутск, [irinakon.07@mail.ru](mailto:irinakon.07@mail.ru), SPIN-код: 3282-7170, ORCID: 0000-0002-9243-6623; **МАМАЕВА Сарылана Николаевна** – к.ф.-м.н., доцент., зав. кафедрой ФТИ СВФУ им. М.К. Аммосова, [sargylana\\_mamaeva@mail.ru](mailto:sargylana_mamaeva@mail.ru).

Считается, что основными причинами являются климатические условия, размер территории, недостаточность или даже отсутствие транспортной инфраструктуры, значительная дисперсность населенных пунктов, низкая плотность населения, номадизм и т.д. [1]. Эти причины негативно влияют также на использование и эффективность традиционных методов скрининга патологии шейки матки у женщин, проживающих в Арктике. Поэтому существует острая необходимость в разработке простых, применимых в труднодоступных поселениях АЗРФ тестов, представляющих альтернативу традиционному скринингу патологии шейки матки. В этом плане выявление патологии шейки матки и рака шейки матки по анализу крови представляет, по нашему мнению, оптимальный выбор. Действительно, забор крови осуществляется легко, его можно провести на месте нахождения

пациентки, необходим один контейнер для крови, в то время как для традиционного скрининга забор биоматериала требует оснащенный кабинет акушера-гинеколога и большее количество расходных материалов – зеркало гинекологическое, цитоштетка, стекла предметные, виала и т.д.

В текущее время в качестве ранних маркеров рака шейки матки исследователи предлагают использовать ряд особых характеристик крови, выявленных такими способами, как, например, измерение ширины эритроцитов (RDW) [14], дифференциальная сканирующая калориметрия [10], Рамановская спектроскопия [8] и т.д. Научные направления по поиску маркеров рака шейки матки в крови включают также исследования протеома, метаболома, транскриптома и генома [4,20].

По нашему мнению, особенно перспективны исследования по обнару-

жению в крови опухолевой ДНК в качестве раннего маркера рака шейки матки. Известно, что причиной рака шейки матки является вирус папилломы человека (ВПЧ), а выявленные в крови фрагменты ДНК ВПЧ можно отнести к опухолевой ДНК рака шейки матки [16]. Но циркулирующая в крови опухолевая ДНК сильно фрагментирована, ее концентрация может быть чрезвычайно низкой [12], период полураспада колеблется от 30 мин до 2 ч [6]. Это объясняет сложности и пока еще невысокую чувствительность тестов для выявления рака шейки матки, основанных на обнаружении циркулирующей в крови опухолевой ДНК.

В подавляющем большинстве исследований в качестве биологического образца для выделения опухолевой ДНК рака шейки матки используется плазма или сыворотка крови. Однако было показано, что фрагменты ДНК ВПЧ можно обнаружить в эритроцитарной фракции крови [2,18], и в этой фракции они обнаруживаются чаще, чем в плазме [18]. Сейчас мы предполагаем, что выделение опухолевой ДНК рака шейки матки из эритроцитарной фракции крови может быть более продуктивным, чем из цельной крови, плазмы и сыворотки.

Опухолевая ДНК, циркулирующая в крови, может быть карго внеклеточных везикул, секретируемых опухолевыми клетками [15]. Одним из методов изучения внеклеточных везикул является сканирующая электронная микроскопия [5,11]. С помощью сканирующей электронной микроскопии у пациенток с раком шейки матки на поверхности эритроцитов были визуализированы биологические наноразмерные частицы эндогенного происхождения [11], среди которых, вероятно, могут быть опухолевые внеклеточные везикулы.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение изображений крови с использованием сканирующей электронной микроскопии у пациентки с раком шейки матки для сравнения количества наноразмерных частиц в плазме крови и на поверхности эритроцитов. Наличие большего количества наноразмерных частиц на поверхности эритроцитов, чем в плазме, пусть и опосредованно, может объяснить более продуктивное выделение ДНК ВПЧ из эритроцитарной фракции крови, чем из плазмы.

**Материалы и методы.** Мазки для получения изображений были сделаны из венозной крови пациентки Якутского республиканского онкологического диспансера с впервые

выявленным раком шейки матки. Пациентка дала письменное информированное согласие на проведение исследования. Венозная кровь была забрана утром, натощак, в вакуумный контейнер для крови, содержащий К3-ЭДТА. Капля полученной крови размывалась тонким ровным слоем на чистое обезжиренное предметное стекло и высушивалась на воздухе при комнатной температуре в течение 24 ч. Изображения крови были получены с использованием сканирующего электронного микроскопа высокого разрешения JSM-7800F (JEOL, Япония) путем детектирования вторичных электронов нижним детектором при ускоряющем напряжении равном 1 кВ и фокусном расстоянии равном 4,2 мм. Стеклянные подложки с мазками крови закреплялись с помощью углеродных скотчей. Увеличение изображения образцов крови составило от 500 до 20 000 раз.

**Результаты и обсуждение.** Была получена серия изображений венозной крови пациентки с раком шейки матки с увеличением от 500 до 20 000 раз. Отчетливая визуализация наноразмерных частиц стала возможной при увеличении от 5 000 раз (рис. 1). Площадь поверхности эритроцитов и площадь плазмы крови, находящейся между ними, на полученном изображении имеют примерно равные пропорции. Для наноразмерных частиц характерен белый цвет, изучение их

элементного состава в предыдущем исследовании показало содержание в них углерода, азота и кислорода, что подтвердило их органическое происхождение [11]. На рис. 1 некоторые из наноразмерных частиц отмечены белыми стрелками и видно, что на поверхности эритроцитов они встречаются значительно чаще, чем в плазме. Размеры частиц на изображениях составили примерно 70 нм (рис. 2), это значение входит в границы размеров внеклеточных везикул.

Внеклеточные везикулы секретируются почти всеми клетками млекопитающих, включая раковые, и между разными типами клеток наблюдается высокая разница в скорости их секреции. Внеклеточные везикулы ограничены билипидным наружным слоем, содержат широкий спектр биоактивных

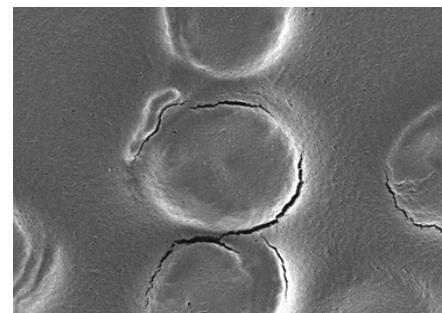


Рис. 1. СЭМ-изображение образца венозной крови пациентки с раком шейки матки при увеличении в 5 000 раз

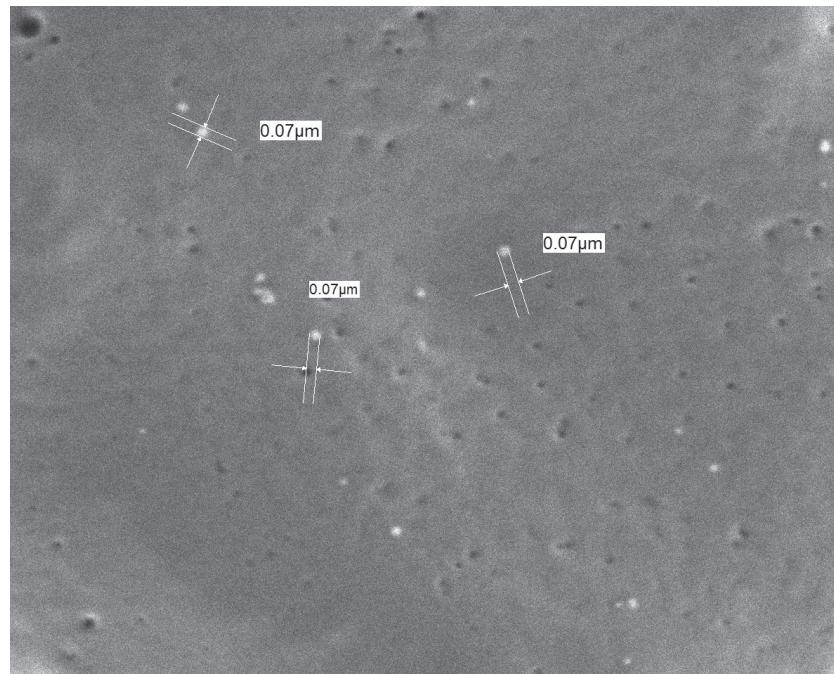


Рис. 2. СЭМ-изображение поверхности эритроцита венозной крови пациентки с раком шейки матки при увеличении в 20 000 раз

молекул, которые играют решающую роль в регулировании разнообразных естественных процессов в организме человека, а также в патологических процессах, таких как вирусное инфицирование, развитие рака и его метастазов [15].

Установлено, что встраивание ДНК во внеклеточные везикулы важно для поддержания клеточного гомеостаза, ингибирование их секреции приводит к накоплению ядерной ДНК в цитозоле, провоцируя фенотип, подобный старению, что приводит к остановке клеточного цикла и, в конечном итоге, к апоптозу. Секреция ДНК через внеклеточные везикулы защищает опухолевые клетки от воспалительной реакции. Предполагается, что более высокие концентрации ДНК связаны с более крупными размерами внеклеточных везикул, и большее количество ДНК содержится во внеклеточных везикулах опухолевых клеток по сравнению с нормальными. ДНК, включенная во внеклеточные везикулы опухолевых клеток, отражает их геном и защищена от нуклеаз [15].

Конечно, наблюдаемые на поверхности эритроцитов внеклеточные везикулы могут секретироваться самими эритроцитами и адгезироваться на их поверхности [9]. Но известно, что многие из рецепторов адгезии эритроцитов сходны с таковыми у других клеток [19]. Внутриклеточные везикулы также имеют рецепторы адгезии, с помощью которых они вступают во взаимодействие с клетками-реципиентами [13]. К тому же установлено, что липидные и белковые профили мембран эритроцитов у здоровых пациентов и онкологических пациентов различаются, и различия не связаны с особенностями питания пациентов [7, 17]. То есть не исключается возможность адгезии внеклеточных везикул, продуцируемых в том числе опухолевыми клетками на поверхности эритроцитов.

**Заключение.** Мы признаем, что выявленное нами на полученных с помощью сканирующей электронной микроскопии изображениях венозной крови пациентки с раком шейки матки значительное преобладание количества наноразмерных частиц на поверхности эритроцитов по сравнению с плазмой крови не подтверждает напрямую, что эритроцитарная фракция крови является более про-

дуктивным биологическим образом для выделения опухолевой ДНК рака шейки матки. Для установления этого нужны дальнейшие молекулярно-генетические исследования. Считаем необходимым отметить, что модификация сканирующего электронного микроскопа термополевым катодом Шоттки и сверхгибридным объективом при низких ускоряющих напряжениях позволила проводить исследования образцов крови без нанесения на них токопроводящего покрытия, которое искажает изображение поверхностей в нанометровом диапазоне. С использованием модификации была получена возможность визуализировать наноразмерные частицы в образцах крови, определить их расположение и размеры.

## Литература

- Гассий В.В., Постников А.В. Современные условия реализации политики социально-экономического развития арктических регионов России // Бизнес. Образование. Право. 2020. №2(51). С.31–36. DOI: 10.25683/VOLBI.2020.51.272.
- Gassiy V. V., Postnikov A. V. Modern conditions for the implementation of the policy of socio-economic development of the Arctic regions of Russia. Business. Education. Law. 2020; 2(51): 31–36.
- Обнаружение циркулирующей ДНК в безядерных фракциях крови у пациентки с раком шейки матки / И.В. Кононова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2022. №2. С.86 DOI: 10.17513/spno.31543.
- Detection of circulating DNA in non-nuclear blood components in the patient with cervical cancer / Kononova I.V. [et al.] // Modern problems of science and education. 2022; 2: 86
- Рак шейки матки в субъектах Арктической зоны России: сравнительный анализ заболеваемости и смертности в период с 2016 по 2020 гг. / И.В. Кононова [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2022. № 2(78). С.85-88. DOI 10.25789/YMJ.2022.78.22
- Cervical cancer in the regions of the Arctic zone of Russia: a comparative analysis of morbidity and mortality in the period from 2016 to 2020 / Kononova I.V. [et al.] // Yakut medical journal. 2022; 2(78): 85-88
- A comprehensive analysis of metabolomics and transcriptomics in cervical cancer / Yang K. [et al.] // Science Reports. 2017; 7. e.43353. <https://doi.org/10.1038/srep43353>
- A study of extracellular vesicles isolated from blood plasma conducted by low-voltage scanning electron microscopy / Kondratov K.A. [et al.] // Cell and Tissue Biology. 2017; 11: 181–190. <https://doi.org/10.1134/S1990519X17030051>
- Adashek J.J., Janku F., Kurzrock R. Signed in blood: circulating tumor DNA in cancer diagnosis, treatment and screening // Cancers (Basel). 2021; 13(14). e.3600. doi: 10.3390/cancers13143600.
- Altered red blood cell membrane fatty acid profile in cancer patients / Amézaga J. [et al.] // Nutrients. 2018; 10(12). e.1853. doi: 10.3390/nu10121853
- Blood plasma surface-enhanced Raman spectroscopy for non-invasive optical detection of cervical cancer / Feng S [et al.] // Analyst. 2013; 138: 3967-3974 <https://doi.org/10.1039/C3AN36890D>
- Characterization of microvesicles released from human red blood cells / Nguyen D.B. [et al.] // Cellular Physiology and Biochemistry. 2016; 38(3): 1085–1099. <https://doi.org/10.1159/000443059>
- Detection of cervical cancer biomarker patterns in blood plasma and urine by differential scanning calorimetry and mass spectrometry / Garbett N.C. [et al.] // PLOS ONE. 2014. №9(1): e84710. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084710>
- Determination of blood parameters using scanning electron microscopy as a prototype model for evaluating the effectiveness of radiation therapy for cervical cancer / Mamaeva S.N. [et al.] // International Journal of Biomedicine. 2021;11(1): 32-38. DOI: 10.21103/Article11(1)\_OA6
- Elazezy M., Joosse S.A. Techniques of using circulating tumor DNA as a liquid biopsy component in cancer management // Computational and Structural Biotechnology Journal. 2017; 16: 370-378. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2018.10.002>.
- Inhibition of  $\alpha v \beta 3$  integrin impairs adhesion and uptake of tumor-derived small extracellular vesicles / Altei W.F. [et al.] // Cell Communication and Signaling. 2020; 18. e.158. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00630-w>.
- Li Y., Li Z., Zhang G. Clinical utility of red blood cell distribution width for the diagnosis and prognosis of cervical cancer // International Journal of Genetic Medicine. 2022; 15: 2597-2606. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S354569>
- Next-generation cancer biomarkers: extracellular vesicle DNA as a circulating surrogate of tumor DNA / Amintas S. [et al.] // Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021; 8: e.622048. doi: 10.3389/fcell.2020.622048.
- Rapid and ultrasensitive detection of circulating human papillomavirus E7 cell-free DNA as a cervical cancer biomarker / Rungkamolit P. [et al.] // Experimental Biology and Medicine. 2021; 246(6): 654-666. doi: 10.1177/1535370220978899.
- Red blood cells protein profile is modified in breast cancer patients / Pereira-Veiga T. [et al.] // Molecular & Cellular Proteomics. 2022; 12: e.100435. doi: 10.1016/j.mcpro.2022.
- Simultaneous detection of the HPV L1 gene and the human  $\beta$ -globin gene in the blood components of cervical cancer patients living in Yakutia / Kononova I.V. [et al.] // International Journal of Biomedicine. 2022; 12(1): 109-114. DOI: 10.21103/Article12(1)\_OA10
- Telen M.J. Red blood cell surface adhesion molecules: their possible roles in normal human physiology and disease // Seminars in Hematology. 2000; 37(2): 130-142. doi: 10.1016/s0037-1963(00)90038-6. PMID: 10791882.
- Understanding cervical cancer through proteomics / Martínez-Rodríguez F. [et al.] // Cells. 2021; 10(8): e.1854. <https://doi.org/10.3390/cells10081854>

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.32

УДК 612.352.1

Б.В. Егорова, Т.Е. Бурцева, Я.А. Мунхалова,  
Н.Н. Иннокентьевна, М.В. Ханды, М.А. Шарина

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ III ТИПА У РЕБЕНКА

Гликогеновая болезнь III типа (болезнь Кори) – одно из самых распространенных заболеваний среди гликогенозов в мире. Заболевание связано с нарушением углеводного обмена: метаболизмом гликогена, приводящим к нарушению его синтеза или распада и характеризующимся избыточным накоплением этого полисахарида в органах и тканях организма, чаще в печени или мышцах. В данной статье приведен клинический случай гликогеновой болезни III типа.

**Ключевые слова:** гликогеноз, болезни накопления, накопление гликогена, дети, печень, гипогликемия, диагностика, лечение.

Glycogenosis type III (Cori disease) is one of the most common glycogen storage diseases in the world. The disease is associated with a disorder of carbohydrate metabolism: glycogen metabolism, leading to disruption of its synthesis or breakdown and is characterized by excessive accumulation of this polysaccharide in the organs and tissues of the body, most often in the liver or muscles. This article presents a clinical case of glycogen storage disease type III.

**Keywords:** glycogenesis, storage diseases, glycogen accumulation, children, liver, hypoglycemia, diagnosis, treatment.

**Введение.** Гликогеновая болезнь (ГБ, син.: гликогенозы, болезни накопления гликогена, МКБ10 – E 74.0) – это группа наследственных заболеваний, приводящих к нарушению синтеза или распада гликогена и избыточному накоплению его в печени или мышцах. В настоящее время описано 15 типов ГБ [1, 3, 4]. К печеночным формам ГБ относятся I, III, VI и IX типы.

Частота ГБ III типа составляет 24% от всех типов ГБ. Характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, возникает в результате мутаций гена *AGL* и дефицита ферментов амило-1,6-глюкозидазой и 4-а-глюканотрансферазой. Дефект фермента приводит к накоплению гликогена аномальной структуры в печени или мышцах. Клинически проявляется: кардиомиопатией, мышечной слабостью, атрофией мышц, состояниями острой гипогликемии с рождения, общей интоксикацией, носовыми кровотечениями, отставанием в росте в сочетании с избыточной массой тела.

Описано образование аденом печени, случаи гипертрофии левого желудочка, в редких случаях могут регистрироваться угрожающие жизни нарушения ритма. Поражение диафрагмы может служить причиной частых пневмоний с развитием легочного сердца [2,5,6,7].

Основными методами подтверждения диагноза являются биохимические – определение активности фермента в лейкоцитах, эритроцитах или фибробластах. Также возможно проведение молекулярно-генетических исследований [4,5].

Специфическое лечение не разработано. Основным в терапии ГБ является строгое соблюдение режима питания и специализированной диеты для предупреждения снижения уровня глюкозы ниже допустимых значений. Большое значение придается организации дробного питания [3].

**Цель исследования:** описание клинико-лабораторной картины гликогеновой болезни III типа у ребенка 9 лет.

Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациента, находившегося на стационарном лечении в отделении детской эндокринологии и гастроэнтерологии Педиатрического центра ГАУ РС (Я) «РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева». В отделении проведено полное углубленное обследование. Проведены лабораторные анализы (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование гликемического профиля, иммунный статус, анализ на гормоны щитовидной железы) и инструментальные исследования (УЗИ ОБП, ЭКГ, ЭХО-КГ, ФЭГДС, рентгенография органов грудной клет-

ки, компьютерная томография ОБП, гепатосцинтиграфия, биопсия печени, тандемная МАС спектрометрия).

**Клинический пример.** Ребенок Д., 9 лет, девочка, саха, поступила с жалобами на носовые кровотечения, частые и длительные ОРВИ, эпизоды гипогликемии, капризность, плаксивость, затруднения в обучении в школе,

**Анамнез жизни.** Ребенок от второй беременности, протекавшей физиологически. Роды первые, в срок, естественные. Вес при рождении: 4080 г, длина тела 56 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. К груди приложена на 1-е сут, на грудном вскармливании находился до 1 года 1 месяца. Психомоторное развитие: ходит с отставанием с 1 года 8 мес., речевое развитие по возрасту. Профилактические прививки получала по индивидуальному графику в связи с частыми ОРВИ. Матери 39 лет, отцу 48 лет, хронических заболеваний нет. Имеют ребенка 5 лет, здоров.

**Анамнез заболевания.** В возрасте 5 месяцев мама заметила у ребенка увеличение размеров живота, однако ввиду удаленности места проживания за медицинской помощью и обследованием не обращалась.

В апреле 2015 г. девочка с подозрением на пневмонию госпитализирована в ЦРБ, где в биохимическом анализе крови выявили высокую цитолитическую активность, повышенный уровень триглицеридов. С подозрением на вирусный гепатит ее перевели в ГБУ РС(Я) «Детская инфекционная клиническая больница», где данный диагноз исключен. Ребенка госпитализировали в гастроэнтерологическое

**ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, veraborisovna@yandex.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с. – руковод. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; **МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна** – к.м.н., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, tokmacheva@mail.ru; **ИННОКЕНТЬЕВА Наталья Николаевна** – врач Педиатрического центра ГАУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева»; **ХАНДЫ Мария Васильевна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ШАРИНА Мария Антониновна** – ординатор МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

отделение ГАУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева».

Жалобы при поступлении на выраженную потливость, увеличение живота, высыпания, беспокойство, плаксивость.

В отделении ребенку проведено полное клинико-лабораторно-инструментальное обследование. Исключены вирусные гепатиты, иерсиниоз, ЦМВ инфекция. По данным проведенной ФЭГДС изменений выявлено не было, при ректороманоскопии – катаральный проктит. По УЗИ печени выявлены увеличение ее размеров, повышение эхоплотности, спленомегалия. По данным КТ органов брюшной полости признаков билиарной, портальной гипертензии не выявлено. С целью уточнения диагноза проведена биопсия печени, выявлены фиброз портальных трактов, с участками мосто-видного фиброза, умеренная инфильтрация лимфоцитами, гистоцитами, единичными эозинофилами. Индекс гистологической активности без учета фиброза по Knodell: 5. Стадия фиброза 1. Выставлен предварительный диагноз: Врожденный фиброз печени. Проведенное лечение: урсосан, хофитол, инфузионная терапия глюкозо-сладкими растворами, аминовен.

Повторная госпитализация через 2 месяца в связи с отсутствием положительной динамики в состоянии ребенка, живот увеличился, плаксивость, потливость сохранялись. При осмотре размеры печени составили +9+9+8 см, селезенка +3 см. В биохимическом анализе крови АЛТ/АСТ 596/1169 Ед/л, ГГТ 270 Ед/л, ЩФ 417,5 Ед/л, ЛДГ 1036 Ед/л, глюкоза 2,74 ммоль/л, ТГ 4,71 ммоль/л, холестерин 5,59 ммоль/л, кортизол 484,8 нмоль/л, инсулин 6,0 кд/л, СТГ 42,28 нг/мл.

Ребенок дополнительно обследован у генетиков, проведена tandemная MAC спектрометрия. Аминоацидопатии не выявлены, дефекты митохондриального бета-окисления не выявлены. В терапии получила гептор, виферон, амброксол. С подозрением на гликогеновую болезнь для уточнения диагноза девочка была направлена в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ (Москва).

В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, отделении гастроэнтерологии ребенок находился с 06.10.15 по 20.10.15, установлен клинический диагноз: Гликогеновая болезнь (1b тип?), средне-тяжелое течение.

Проведенные исследования. Анализ крови на мутации в генах G6PC, SLC37A4, соответствующих гликоге-

новой болезни 1 типа, результат в работе. Трехсуточное мониторирование уровня глюкозы в крови эпизодов гипогликемии не выявило.

Был пересмотрен биоптат печени, описание: препараты низкого качества. Серийные срезы функциональной биопсии печени, окраска гематоксилином и эозином по Ван-Гизону, по Массону, ШИК-реакция. Биоптат длиной 1,4 см, очень тонкий. В срезе определяются до 6-7 полных и неполных портальных трактов, 2-3 центральные вены. Портальные тракты фиброзированы, множественные порто-портальные септы. 1 порто-центральная септа, поля перигепатоцелюлярного фиброза. В портальных трактах скучные инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов с примесью немногочисленных эозинофилов. Пограничная пластинка сохранена. Гепатоциты округлой формы, различных размеров, встречаются крупные, балочное строение не различимо. Цитоплазма гепатоцитов очень светлая, мелкозернистая, в отдельных гепатоцитах определяются вакуоли. Ядра мелкие, смещены на периферию, мембрана четко контурируется. При проведении ШИК-реакции неравномерное накопление ШИК-позитивного вещества. Заключение: Низкое качество препаратов. В препаратах печени присутствуют признаки хронического перипортального гепатита низкой степени гистологической активности без учета склероза. Индекс склероза по Десмет 3 балла (выраженный), перигепатоцелюлярный фиброз. Обнаруженные изменения не противоречат диагнозу гликогеновая болезнь, окончательное заключение можно будет сделать после подготовки дополнительных препаратов. Проведенная терапия: гликогеновая диета, кукурузный крахмал, гептрапл в/в капельно, элькар, реамберин, полидекса, кальций Д3 никомед, лейкостим 5 мкг/кг-75 мкг п/к 13.10.15 и 19.10.15г. Ребенок выписан с рекомендациями соблюдать диету с исключением пищевого сахара, лактозы, ограничением жиров, и приемом медикаментов.

Во время следующей госпитализации в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ в апреле 2016 г. подтвержден окончательный клинический диагноз: Гликогеновая болезнь III тип, мутация c.3980G>A, pW1327\* в гомозиготном состоянии в гене AGL.

Девочка регулярно наблюдается в отделении детской эндокринологии и гастроэнтерологии Педиатрического центра ГАУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ им.

М.Е. Николаева», соблюдает диету, получает лейкостим п/к, гепатопротекторы. В динамике состояние стабильное. Рост 128 см, вес 34 кг. Состояние средней степени тяжести по основному заболеванию. Сохраняется увеличение размеров живота за счет гепатомегалии.

**Заключение.** Данный клинический случай подтверждает необходимость проведения дальнейших исследований для составления оптимальной тактики ведения больных с четкими рекомендациями по периодичности и объему лабораторного и инструментального обследования с целью выявления осложнений. Требуется создание национального регистра пациентов с ГБ. Ведение детей с гликогенозами требует настороженности специалистов многих профилей: педиатров, гастроэнтерологов, эндокринологов, гематологов, генетиков и др. Своевременная диагностика и начало адекватной терапии существенно улучшит качество жизни пациентов, прогноз заболевания и снизит развитие осложнений.

## Литература

1. Бухарина К.А., Крымская О.С., Фалина О.В. Значимость ранней диагностики орфанного заболевания в практике участкового врача-педиатра (клинический случай) // Российский педиатрический журнал. 2022. Т. 3, № 1. С. 64.

Bukharina K.A. The significance of early diagnosis of orphan disease in the practice of a district pediatrician (clinical case)/ K.A. Bukharina, O.S. Krymskaya, O.V. Falina //Russian Pediatric Journal. 2022; 3(1): 64.

2. Ведение детей с гликогеновой болезнью (нозологические формы с поражением печени). Современные клинические рекомендации / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, А.Н. Сурков [и др.] // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17, № 4. С. 303-317.

Management of children with glycogen disease (nosological forms with liver damage). Current clinical guidelines/Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Surkov A.N. [et al.]///Pediatric pharmacology. 2020; 17(4): 303-317.

3. Гликогеновая болезнь X типа у ребенка 4 лет: клинический пример / О.В. Первишко, Н.Г. Соболева, А.А. Евглевский [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. 2021. № 1. С. 84-86.

Glycogen type X disease in a 4-year-old child: a clinical example / O.V. Pervishko, N.G. Soboleva, A.A. Yevglevsky [et al.]///Pediatrics. Consilium Medicum. 2021;1:84-86.

4. Клиническое применение массивного параллельного секвенирования в молекулярной диагностике наследственных болезней накопления гликогена среди детского населения России / К.В. Савостьянов, А.Н. Сурков, Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // Российский педиатрический журнал. 2017. Т. 20, № 3. С. 132-139.

Clinical application of massive parallel sequencing in the molecular diagnosis of hereditary diseases of glycogen accumulation among the

children's population of Russia/ K.V. Savostyanov, A.N. Surkov, L.S. Namazova-Baranova [et al.]/Russian Pediatric Journal. 2017; 20(3): 132-139.

5. Сурков А.Н. Гликогеновая болезнь у детей: новые аспекты патогенеза, современные подходы к диагностике, оптимизация ведения пациентов: автореф. дис. ...д.м.н. М., 2019. 47 с.

Surkov A.N. Glycogen disease in children: new aspects of pathogenesis, modern approaches to diagnosis, optimization of patient management. diss. Doctor of Medical Sciences, 2019. Moscow. 47p.

6. Уварова Е.В. Течение гликогеновой болезни печени у детей в условиях комплексной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 28с.

Uvarova E.V. The course of glycogen liver disease in children in conditions of complex therapy // Autoref. dis. ... candidate of Medical Sciences. Moscow. 2005 28c.

7. Terry GJ, Derk C, Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions// J. Inherit Metab Dis. 2015;38:537-543. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9811-2>

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.33

УДК 616.853-06:[616.133.33+616.145.11]-007-053.1:004.42

Е.А. Народова, Н.А. Шнайдер, Е.Е. Ерахтин, А.А. Народов

## ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ БИЛАТЕРАЛЬНЫХ ТОНИКО-КЛОНИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИЛОЖЕНИЯ EPI TAPP® ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ НА ФОНЕ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ

Представлено клиническое наблюдение применения приложения EpiTapp® у 29-летнего пациента с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ). Использована авторская методика кистевого теппинга EpiTapp® (патент РФ №2606489 от 10.01.2017). Применение приложения EpiTapp® позволило в 85% случаев снизить тяжесть и продолжительность фокальных приступов и более чем в 50% случаев предотвратить вторичную билатеральную трансформацию начинающихся билатеральных тонико-клонических приступов. Данный клинический пример демонстрирует возможность эффективного использования приложения EpiTapp® у пациента с ФРЭ на фоне артериовенозных мальформаций в качестве элемента реабилитационной программы, направленного на возможность контроля над эпилептическими приступами.

**Ключевые слова:** эпилепсия, кистевой теппинг, EpiTapp®, реабилитация.

A clinical observation of using the EpiTapp® application in a 29-year-old patient with pharmacoresistant epilepsy (FE) is presented. The author's Epitap® brush-tapping technique was used (RF patent No. 2606489 dated 01/10/2017). The use of the Epitaph® application allowed in 85% of cases to reduce the severity and duration of focal seizures and in more than 50% of cases to prevent secondary bilateral transformation of incipient bilateral tonic-clonic seizures. This clinical example demonstrates the possibility of effective use of the Epitaph® application in a patient with FE against the background of arteriovenous malformations as an element of a rehabilitation program aimed at the possibility of controlling epileptic seizures.

**Keywords:** epilepsy, carpal tapping, Epitaph®, rehabilitation.

**НАРОДОВА Екатерина Андреевна** – к.м.н., доцент ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, eLIBRARY.RU SPIN: 9353-6628. <http://orcid.org/0000-0002-6184-9206>, katya\_n2001@mail.ru; **ШНАЙДЕР Наталья Алексеевна** – д.м.н., проф., гл.н.с., зам. руководителя Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, eLIBRARY.RU SPIN: 6517-0279, <http://orcid.org/0000-0002-2840-837X>, nascnaider@yandex.ru; **ЕРАХТИН Евгений Евгеньевич** – врач-нейрохирург КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича», eerpn2014@gmail.com; **НАРОДОВ Андрей Аркадьевич** – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, eLIBRARY.RU SPIN: 781225, <http://orcid.org/0000-0001-7384-0682>, narodov\_a@mail.ru.

**Введение.** Артериовенозные мальформации (АВМ) – это врожденная аномалия сосудов, являющаяся результатом шунтирования между артериями с высокой пропускной способностью и венозными сосудами с низкой пропускной способностью, образуя диспластический сосудистый очаг в паренхиме головного мозга [10]. Частота распространенности АВМ головного мозга в популяции варьирует от 1,12 до 1,42 случая на 100 тыс. населения. Вместе с тем одним из наиболее частых осложнений всех первичных АВМ головного мозга (до 68 % случаев) является кровоизлияние [6]. Второе наиболее распространенное осложнение АВМ, которое возникает у 20–45% пациентов – развитие структурной фокальной эпилепсии (СФЭ). Механизмы возникновения эпилепсии при АВМ многообразны. С одной стороны, эпилептические приступы могут раз-

виваться непосредственно вследствие кровоизлияний и гемосидероза, с другой – причиной может быть феномен сосудистого обкрадывания головного мозга [9]. Абсолютными показаниями к инвазивному лечению АВМ являются кровоизлияние вследствие разрыва мальформации. Вопрос лечения неразорвавшихся АВМ до сих пор остается дискутабельным. В нейрохирургической практике широко используется классификация по Spetzler-Martin (1986 г.) (табл. 1), которая позволяет оценить возможный риск хирургического вмешательства.

На сегодняшний день для лечения больных с АВМ применяют симптоматическую терапию и наблюдение, эндоваскулярную эмболизацию, микрохирургическое удаление мальформации и радиохирургию. Мнение нейрохирургов часто расходится в вопросах тактики ведения пациентов с

Таблица 1

## Классификация АВМ (по Spetzler-Martin, 1986)

<b>По размеру:</b> Менее 3 см – 1 балл 3–6 см – 2 балла Более 6 см – 3 балла	<b>По локализации:</b> Вне функционально значимой зоны* – 0 баллов В пределах функционально значимой зоны – 1 балл	По этой классификации большинством нейрохирургов определяется <b>степень операбельности мальформации</b> . <b>Существует 5 градаций мальформации:</b> при I (1 балл) градации риск оперативного вмешательства незначительный, при V градации (5 баллов) – возникают большие технические сложности, высок риск глубокой инвалидизации и летального исхода.
<b>Подразделение АВМ по характеру дренирования:</b> Отсутствие глубоких дренирующих вен – 0 баллов Наличие глубоких дренирующих вен** – 1 балл		

\* Функционально значимые зоны – сенсомоторная зона, центры Брука и Вернике, затылочные доли, таламус, глубинные структуры височной доли, ствол.

\*\* Глубокие венозные коллекторы – дренирующие вены, впадающие в систему большой вены мозга, прямого синуса.

АВМ. По мнению одних специалистов, пациенты с АВМ всегда требуют хирургического вмешательства, другие специалисты выбирают консервативную тактику лечения, а третьи утверждают, что данную группу пациентов необходимо просто наблюдать, так как риск негативных последствий использования любых методов инвазивного лечения превышает риски естественного течения заболевания [7]. Известно, что все методы инвазивного лечения направлены на тотальное выключение АВМ из кровотока с целью исключения риска кровоизлияния, ликвидации феномена обкрадывания мозга, снижения или регресса неврологического дефицита, а также контроля над эпилептическими приступами [5]. В литературе описаны данные о том, что тотальное выключение АВМ методом открытого хирургического вмешательства обеспечивает эффективный контроль над эпилептическими приступами с избавлением от припадков более чем в 70% случаев [8]. Учитывая тот факт, что структурная эпилепсия у пациентов с АВМ почти всегда является фармакорезистентной, что связано с наличием функционирующей АВМ, единственным и наиболее эффективным способом лечения этого заболевания является тотальное резекционное нейрохирургическое лечение. Однако при локализации АВМ в функционально значимой зоне (3 - 5 баллов по шкале градации Spetzler-Martin) могут возникнуть большие технические сложности при проведении инвазивного вмешательства, возрастает риск глубокой ин-

валидизации и летального исхода. Таким образом, данная группа пациентов испытывает значительное снижение качества жизни в связи с фармакорезистентной эпилепсией и нуждается в дополнительных немедикаментозных методах реабилитации, направленных на возможность осуществления контроля над эпилептическими приступами.

**Цель:** представить уникальное клиническое наблюдение, демонстрирующее возможность контроля над билатеральными тонико-клоническими приступами посредством применения приложения EpiTapp® у 29-летнего па-

циента с фармакорезистентной структурной фокальной эпилепсией, развившейся на фоне АВМ, расположенной в функционально значимой зоне коры головного мозга.

**Материалы и методы.** В работе была использована авторская методика кистевого теппинга (патент РФ №2606489 от 10.01.2017) в виде приложения EpiTapp® для смартфона. Пациент регулярно использовал приложение EpiTapp® в качестве реабилитации СФЭ амбулаторно в период возникновения фокального моторного гемифациального приступа либо в период фокального начала билате-

Таблица 2

## Дизайн исследования авторского метода кистевого теппинга EpiTapp® у пациента А. 29 лет

Мероприятие	Визит 1 рандомизация	Визит 2 включение в исследование	Визит 3 через 3 месяца	Визит 4 через 6 месяцев
Анамнез жизни	+	-	+	+
Анамнез заболевания	+	-	+	+
Анализ дневника наблюдения за приступами	+	+	+	+
Неврологическое обследование	+	+	+	+
Видеомониторинг ЭЭГ	+	-	-	+
МРТ головного мозга по протоколу «Эпилепсия»	+	-	-	-
Терапевтический лекарственный мониторинг ПЭП в крови	+	-	-	-
Шкала оценки качества жизни больных с эпилепсией «Качество жизни при эпилепсии – QOLIE – 31»	-	+	+	+
Авторская шкала оценки эффективности и безопасности EpiTapp® «Исследования эффективности метода кистевого теппинга EpiTapp®»	-	-	+	+
Обучение методике EpiTapp®	-	+	-	-
Сеанс EpiTapp®	-	+	+	+

рального тонико-клонического приступа. Предварительно пациенту было проведено электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГА – 21/24, элитная версия «Энцефалан – 131 - 03», модификация 10 и 11 (Россия) с трехмерной локализацией источников эпилептиформной активности (Brain Loc)) и обучение неврологом-эпилептологом использованию приложения EpiTapp® самостоятельно в домашних условиях. В исследовании также использовались: шкала качества жизни при эпилепсии – QOLIE – 31 и шкала эффективности авторской методики кистевого теппинга.

Пациенту была произведена установка приложение EpiTapp® на мобильное устройство на базе ОС Android. После этого пациентом самостоятельно было пройдено три калибровочных тестирования для автоматической настройки приложения в терапевтическом режиме самопомощи. Во время возникновения первых признаков начинающегося эпилептического приступа пациент самостоятельно запускал приложение и осуществлял постукивание указательным или средним пальцем субдоминантной (левой) руки по экрану смартфона, одновременно с автоматической подачей звукового и вибрационного сигналов этим устройством, запрограммированных лечащим врачом в режиме ритма здорового человека (1,13 Гц) без эпилептических приступов [4].

Дизайн настоящего исследования включал 4 контрольных визита пациента (табл. 2).

Проведение настоящего исследования одобрено локальным этическим комитетом КрасГМУ имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск (протокол №77/2017 от 26.06.2017). Пациент перед началом исследования подписывал добровольное информированное согласие. Пациент не получал никакого вознаграждения за участие в настоящем исследовании. Исследователи не получали никакого вознаграждения за проведение настоящего исследования.

**Результаты и обсуждение.** Пациент А. в 15-летнем возрасте (в 2009 г.) перенес оперативное нейрохирургическое вмешательство по поводу злокачественного новообразования (астроцитома) головного мозга. После этого ежегодно проходил контрольную магнитно-резонансную томографию головного мозга (МРТ ГМ). В 2015 г. на очередном плановом МРТ ГМ была обнаружена АВМ в бассейне левой средней мозговой

артерии (рис. 1). Учитывая расположение АВМ в функционально значимой зоне (левая лобная и теменная доли головного мозга) III градации по Spetzler – Martin, пациенту было отказано в нейрохирургическом лечении открытым доступом.

В 2018 г. пациент А. в возрасте 24 лет был консультирован нейрохирургами г. Новосибирска. Пациенту было предложено проведение этапных парциальных эмболизаций АВМ. Спустя год, в 2019 г., происходит первая этапная парциальная эмболизация АВМ. В 2019 - 2022 гг. пациенту было проведено всего шесть этапных парциальных эмболизаций. В начале июля 2022 г. происходит последняя, 6-я эмболизация, после чего пациенту было рекомендовано дальнейшее радиохирургическое лечение (рис. 2).

В конце июля 2022 г. развивается первый фокальный моторный гемифациальный эпилептический приступ. 15 сентября 2022 г. происходит первый генерализованный тонико-клонический приступ (ГТКП). Спустя две недели самочувствие пациента ухудшается, раз-

вивается повторный ГТКП, гемифациальные, фокальные моторные приступы становятся ежедневными. В связи с этим пациент А. был проконсультирован эпилептологом с последующим назначением противоэпилептической терапии (вальпроевая кислота 1000 мг в сут). Явного положительного эффекта не наблюдалось. Частые фокальные моторные и билатеральные тонико-клонические приступы беспокоили пациента ежедневно (до 3 - 4 раз в день), качество жизни и способность пациента к труду значительно снизились. Так, согласно проведенному анализу результатов анкетирования по шкале «Качество жизни при эпилепсии – QOLIE - 31» в модификации авторов (Народова Е.А. и соавт. 2021) у пациента А. отмечалось значительное снижение качества жизни на фоне эпилепсии (4 балла по пятибалльной субшкале, где 5 баллов - наихудший результат). Мужчина низко оценивал свое состояние здоровья (12 баллов по стобалльной субшкале, где 100 баллов - наилучший результат). Частые эпилептические приступы не позволяли пациенту зани-

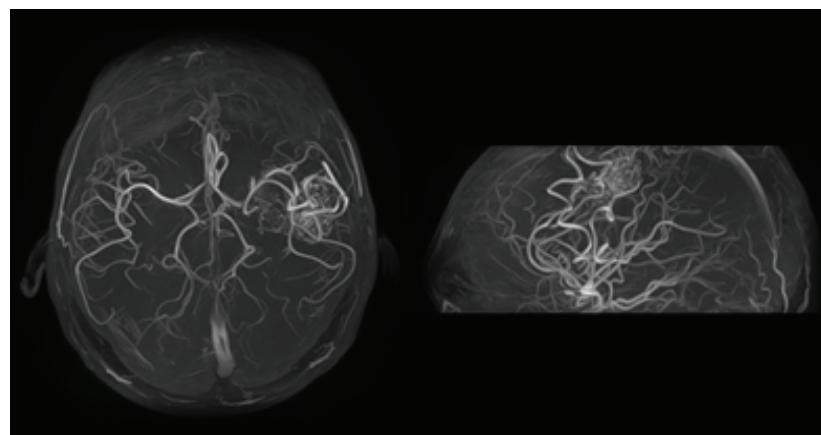


Рис. 1. Магнитно-резонансная ангиография головного мозга пациента А. (29 лет): АВМ в бассейне левой средней мозговой артерии

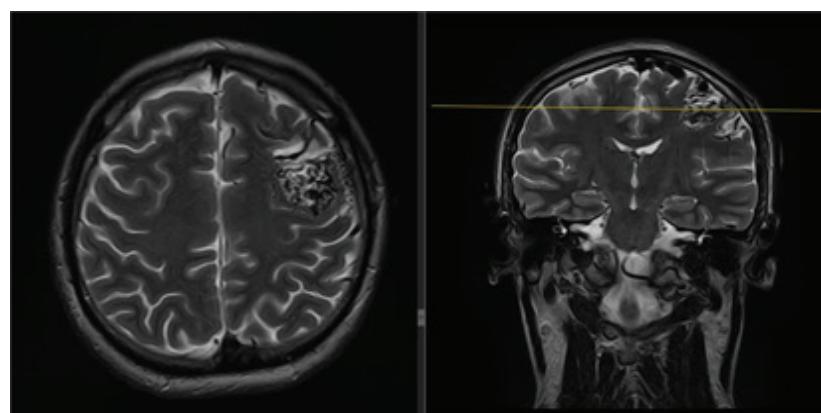


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента А. (29 лет): состояние после парциальных эмболизаций АВМ

маться привычной трудовой деятельностью, несмотря на то, что будучи профессиональным программистом, он имел возможность работать в домашних условиях.

В октябре 2022 г. пациент проходил повторное радиологическое лечение, после которого ему была увеличена доза вальпроевой кислоты до 1250 мг в сутки, а также был добавлен препарат нового поколения - перамланел в дозе 6 мг в сутки (с медленной титрацией). На этом фоне наблюдалась положительная динамика. Однако билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП) продолжали беспокоить пациента до 4 раз в месяц. Фокальное начало в это время имело кратковременный характер (до 3 с), и пациент не успевал предпринять меры, направленные на предотвращение травматизации на фоне последующего развития генерализованного тонико-клонического приступа. Также у пациента сохранялись частые фокальные моторные приступы до 5 - 10 раз в неделю (рис. 3).

В феврале 2023 г. на приеме у эпилептолога было принято решение о добавлении болезнь-модифицирующей терапии (дабуфелон в дозе 400 мг в сут с последующим увеличением до 800 мг в сут по схеме) [1-3], а также было рекомендовано использование приложения EpiTapp при первых признаках начинающегося фокального приступа в качестве реабилитационной программы самоуправления эпилептическими приступами.

Согласно критериям включения/исключения, пациент был включен в исследование. Дата начала использования приложения пациентом 18.02.2023. Длительность использования методики 7 месяцев. Пациент использовал приложение EpiTapp® при фокальных моторных приступах в качестве экстренной самопомощи (дома, на улице, в транспорте, магазине).

Уже через неделю регулярного использования приложения EpiTapp® у пациента появилась возможность останавливать начинающийся фокальный моторный приступ. Более того, на фоне коррекции медикаментозной терапии уже через 2 недели у пациента наблюдалось изменение характера БТКП в виде удлинения фокального моторного начала. В связи с этим пациенту было рекомендовано активное использование приложения EpiTapp® не только во время фокальных приступов, но и во время фокального моторного начала БТКП (рис. 4).

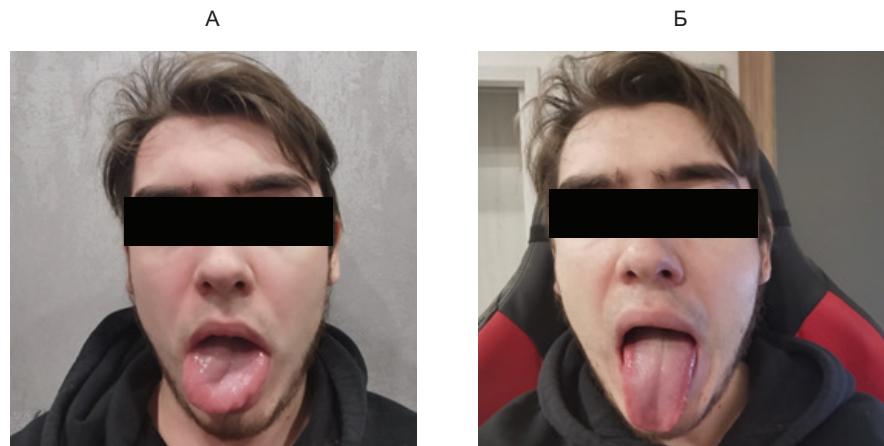


Рис. 3. Тоддовский парез мышц языка после фокального моторного гемифациального эпилептического приступа: А – сразу после приступа; Б – через 15 мин после приступа



Рис. 4. Использование приложения EpiTapp® пациентом А. (29 лет) в домашних условиях как элемента ургентной самопомощи при возникновении БТКП с фокальным моторным гемифациальным началом в правой половине лица: А – начало фокального моторного гемифациального приступа; Б – остановка приступа использованием приложения EpiTapp®

Согласно дневнику самонаблюдения за приступами пациенту удавалось купировать начинающийся БТКП на этапе фокального начала более чем в 50% случаев, что в значительной степени улучшило качество жизни пациента (рис. 5).

На визите 4 (через 6 месяцев от начала использования приложения EpiTapp®), согласно дизайну исследования, пациенту А. было проведено итоговое анкетирование по шкале эффективности и безопасности авторского метода кистевого теплинга. Анализ полученных данных показал, что на фоне использования приложения пациент отмечал улучшение качества жизни на 58% в связи с возможностью останавливать фокальные приступы и предотвращать развитие БТКП более чем в 50% случаев. В связи с этим пациент смог вернуться к трудовой деятельности, появилась возможность работать не только в домашних условиях, но и выезжать в офис. У пациента

4 декабря
18 декабря
22 декабря
14 января
29 января приступ был дольше
3 февраля
20 февраля (1 минута 20 сек)
04 марта (сбил)
12 марта (сбил)
26 марта
05 апреля (1 минута, 4 сек)
14 апреля (сбил, по ощущением долго)
29 апреля (сбил, довольно легко)
08 мая (не понятно, вроде как приступ, но сбил за сек 10-15)
27 мая (20 сек), второй приступ (20-30 сек)
1 июня (сбил)
7 июня (сбил)
7 (второй, не сбил)

Рис. 5. Фрагмент дневника приступов, предоставленного пациентом А. после коррекции схемы противоэпилептической терапии и начала использования приложения EpiTapp®

в 85% случаев появилась возможность останавливать начинающийся фокальный приступ, снижая его степень тяжести и продолжительность.

**Заключение.** Таким образом, применение приложения EpiTapp® позволило молодому мужчине с терапевтически резистентной СФЭ, в 85% снизить тяжесть и продолжительность фокальных приступов и более чем в 50% случаев предотвратить вторичную билатеральную трансформацию начинающихся БТКП. Данный клинический пример демонстрирует возможность эффективного использования приложения EpiTapp® у пациента с фармакорезистентной структурной фокальной эпилепсией на фоне АВМ в качестве элемента реабилитационной программы, направленного на возможность контроля над эпилептическими приступами.

## Литература

1. Антиэпилептоенные эффекты фенозановой кислоты (Дибуфелон) на модели хронической фокальной эпилепсии / А.А. Яковлев [и др.] // VolgaMedScience. 2022. С. 673-675.
2. Балимчук Е.В., Коваленко Н.В. Разработка стратегии продвижения нового лекарственного препарата на фармацевтическом рынке на основе swot анализа (на примере ООО "ПИК-ФАРМА") // ИНТЕР-НАУКА Учредители: Общество с ограниченной ответственностью "Интернаука". С. 35-37.
3. Клинические результаты и перспективы применения фенозановой кислоты у взрослых пациентов с фокальной эпилепсией / С.Г. Бурд [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2021. Т. 121, №. 10. С. 52-9.
4. Опыт применения приложения EpiTapp при структурной фокальной эпилепсии / Е.А. Народова [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021;13(4):367 376. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.066>
5. Результаты инвазивного лечения больных с эпилептическим типом течения артериовенозных мальформаций головного мозга / А.Л. Кривошапкин, К.Ю. Орлов, А.С. Брусянская [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. 2018. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezulataty-invazivnogo-lecheniya-bolnyh-s-epilepticheskim-tipom-technicheniya-arteriovenoznyh-malformatiy-golovnogo-mozga>
6. Abecassis I.J., Xu D.S., Batjer H.H., Bendok B.R. Natural history of brain arteriovenous malformations: a systematic review // Neurosurg. Focus. 2014 E7
7. Arteriovenous malformations // The Neurosurgeon's Handbook / Ed. G. Samandouras. Oxford Univ. Press, 2010. 588-598
8. Krivoshapkin A.L., Melidy E.G. Microsurgery for cerebral arteriovenous malformation management: a Siberian experience // Neurosurg. Rev. 2005; 28 (2): 124-130
9. Krivoshapkin A., Orlov K., Brusyanskaya A., Berestov V., Gaytan A., Ser-geev S. Whether first line embolization and subsequent microsurgery is solution to control seizures in patients with cerebral AVMs or not? // Controversies and solutions in neurosurgery: abstr. congr., Venice, October 1-5, 2017. Venice, 2017.598
10. Soldozi S., Norat P., Yağmurlu K., Sokolowski JD., Sharifi KA., Tırdık P., Park MS., Kallanı MYS. Arteriovenous malformation presenting with epilep-sy: a multimodal approach to diagnosis and treatment. Neurosurg. Focus. 2020 Apr 1;48(4):E17. doi: 10.3171/2020.1.FOCUS19899. PMID: 32234990

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.34

УДК 616-053.2 (571.56)

М.С. Саввина, О.Н. Иванова, Т.Е. Бурцева, И.С. Иванова

## СИНДРОМ CHARGE У ДЕТЕЙ

В статье представлен клинический случай синдрома CHARGE у ребенка 4 лет. Приводятся данные литературы и описание клинического наблюдения CHARGE-синдрома.

**Ключевые слова:** синдром CHARGE, дети, колобома, атрезия хоан, врожденный порок сердца, аномалии развития.

The article presents a clinical case of CHARGE syndrome in a 4-year-old child. Literature data and a description of the clinical observation of CHARGE syndrome are given.

**Keywords:** CHARGE syndrome, children, coloboma, hoan atresia, congenital heart disease, developmental abnormalities.

**Введение.** Синдром CHARGE (синдром Холла-Хиттнера; МКБ-10: Q87.8) – редкое наследственное заболевание. Впервые синдром описан в 1979 г. авторами Hittner и Hall, которые независимо друг от друга выявили

фенотипические особенности при данном синдроме [1, 3, 7]. В 1981 г. было предложено объединить основные признаки проявления заболевания в аббревиатуру: CHARGE: Coloboma (колобома – дефект оболочек глаза), Heart disease (болезнь сердца), choanal Atresia (атрезия хоан – заражение задних отделов полости носа), growth and mental Retardation (задержка физического и психического развития), Genital anomalies (аномалии мочеполовой системы). В 2004 г. исследователи Vissers L.E. и соавт. выявили патологические изменения в гене у

пациентов с синдромом CHARGE, тем самым определив генетическую причину заболевания [5, 7, 8]. CHARGE синдром вызывается мутацией гена *CHD7*, наследуется по аутосомно-доминантному типу. У детей встречается с частотой от 1:12000 до 1:15000 среди новорожденных по всему миру [1, 2, 10]. При наличии у ребенка признаков, вызывающих подозрение на данный синдром, проводится генетическое исследование для подтверждения диагноза. Из-за широкого спектра результатов у детей CHARGE-синдром сложно установить. Для подтверждения ди-

**САВВИНА Майя Семеновна** – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, [maya\\_savvina@mail.ru](mailto:maya_savvina@mail.ru); **ИВАНОВА Ольга Николаевна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ, зав. лаб. ЯНЦ КМП; **ИВАНОВА Ирина Семеновна** – студент 4 курса МИ СВФУ.

агноза определены основные и менее специфичные симптомы (таблица).

Диагноз ставится при наличии у ребенка 4 или 3 основных и 3 менее специфичных признаков. Если менее 3 или 2 признаков - считается, что синдром CHARGE возможен [1, 8, 10]. Тем не менее постановка данного диагноза имеет большие сложности, так как не всегда доступен генетический тест и не у всех пациентов с синдромом CHARGE подтверждается мутация гена *CHD7*.

Лечение требуется начать с раннего неонатального периода, так как связано с серьезными проблемами здоровья – осложненное дыхание, пороки сердца, другие врожденные дефекты, проблемы с питанием и др. В последующем необходимо обратить внимание на слух, зрение и общее развитие ребенка [6, 10]. Рекомендуются речевая терапия и психотерапия, также пожизненный иммуноконтроль [4, 10, 11].

В литературе, отечественной и иностранной, не так часто описан данный синдром, в связи с редкой встречаемостью.

**Цель исследования** – описание клинического случая и особенностей диагностики синдрома CHARGE.

**Материал и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациента, находившегося на стационарном лечении в отделении патологии новорожденных, а в последующем в психо-неврологических отделениях (ПНО-1 и ПНО-2) Педиатрического центра Республикаской больницы №1 – Национального центра медицины им. М.Е. Николаева.

**Клинический пример.** Пациент А., ребенок от 5-й беременности, 5-х родов. Беременность протекала в 1-й половине без особенностей, во 2-й – на фоне анемии. Во время беременности, на ультразвуковом исследовании (УЗИ) плода выявлены множественные пороки развития со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем – арахноидальная киста головного мозга с вентрикулодилатацией, пневмоэктазия справа, регургитация трикуспидального клапана, жидкость в перикарде. Мать отказалась от прерывания беременности. Роды в срок. Масса тела при рождении – 3700 г, рост – 52 см. Состояние при рождении удовлетворительное, оценка по шкале Апгар – 7-8 баллов. На 2-е сут. после рождения – затруднение дыхания и глотания. Переведена в палату интенсивной терапии с нарастанием одышки. Находилась в отделении патологии новорожденных с диагнозом: Перинаталь-

#### Диагностические критерии синдрома CHARGE у детей

Основные	Менее специфичные
Колобома (дефект одной или нескольких структур глаза) Пороки сердца Атрезия хоан (стеноз или заражение задней стенки носа) Снижение или отсутствие обоняния Паралич лица (одно- или двусторонний) Аномалии ушей	Расщелина губы Атрезия пищевода Аномалии почек Низкий рост Измененные черты лица (квадратное лицо, широкий лоб и переносица) Задержка полового развития Аномалия кистей рук и стоп (полифалангия, полидактилия)

ное поражение центральной нервной системы. Нарушение слуха. Открытый артериальный проток. До 4 месяцев – зондовое питание, в связи с выраженным бульбарным синдромом. Ребенок развивался с грубой задержкой физического и нервно-психического развития, с рецидивирующими заболеваниями бронхолегочной системы.

Неоднократно поступала на обследование и лечение в ПНО-1 с диагнозом: Перинатальное поражение головного мозга, тяжелой степени, грубая задержка статико-моторного и психоречевого развития. Гипотрофия 2-й степени. Микроаномалии развития. Не исключается генетическое заболевание. Микроделекционный (микродупликационный) синдром. Осложнение: Сердечная недостаточность у новорожденного, легочная гипертензия 2-й степени.

В 2 года поступила на стационарное лечение в ПНО-2, где установлен диагноз: Перинатальное поражение центральной нервной системы. Грубое поражение. При осмотре: рост - 76 см, масса тела – 7,7 кг, ИМТ – 13,33, ЧСС - 84 уд/мин, АД - 90/40 мм рт. ст. Сатурация 99%. Состояние ребенка ближе к удовлетворительному. Слизистые чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Дыхание проводится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформлен, регулярный.

ФЭГДС: Поверхностный гастрит.

УЗИ сердца: Открытый артериальный проток (ОАП) - 0,24-0,25 см. Открытое овальное окно (ООО) - 0,25 см. Недостаточность митрального клапана (МК) 1-й степени. Уплотнение стенок атревентрикулярного клапана с минимальной регургитацией. Регургитация на трикуспидальном клапане (ТК) минимальная – 1-й степени. Расширение правого предсердия (ПП) - 2,7 см и ствола легочной артерии (ЛА) - 1,43-

1,46 см. Незначительное расширение корня аортального клапана - 1,6-1,7 см, правого желудочка (ПЖ) - 1,4 см. Фракция выброса (ФВ) - 69,3%.

По результатам обследования и с целью исключения генетических заболеваний проведено исследование ДНК методом генетического секвенирования. В результате выявлена мутация в гене *CHD7* (локус 8q12.2), который кодирует ДНК-связывающий белок 7-й хромодоменной геликазы (Chromodomain Helicase DNA binding protein 7).

Консультация офтальмолога: Ангиопатия сетчатки.

Консультация кардиолога: Врожденный порок сердца. Открытый артериальный проток. Недостаточность митрального клапана 1-й степени. Хроническая сердечная недостаточность 2-й степени.

Рекомендовано оперативное лечение по поводу врожденного порока сердца.

В августе 2021 г. в Федеральном центре Сердечно-сосудистой хирургии (г. Хабаровск) проведена операция - спиральная эмболизация открытого артериального протока.

Через год после операции на контролльном ЭХОКГ: Состояние после операции: эмболизация ОАП. Дополнительных протоков в стволе ЛА не выявлено. ООО – 0,25 см. Недостаточность артериального клапана 1-й степени. Регургитация ТК 1-й степени. Расширение полостей ПП, ПЖ, ЛЖ, корня аорты. Дополнительные трабекулы в полости ЛЖ. ФВ - 70%.

В возрасте 4 лет госпитализирована в ПНО-2 с жалобами на слабость в мышцах – не сидит, не стоит. При поступлении состояние оценено как условно удовлетворительное. Плачет, осмотр затруднен. Рост – 83,5 см, масса тела – 9,3 кг. ЧД – 28 в мин, ЧСС – до 120 в мин. Сатурация 98%. Телосложение астеническое. Кожа розовая, цианоза нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Зев без особенностей. В легких дыхание пуз-

рильное, хрипов нет. Область сердца не изменена. Дрожания нет. Границы перкуторно не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум на 4-м межреберье слева. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Отеков нет. Голова наклонена вперед. Повороты головы в полном объеме. «Короткая шея». Линия позвоночника искривлена в грудопоясничном отделе. Не сидит. Ходит с поддержкой. Опора на стопы полная. Длина нижних конечностей D=S. Движения в суставах в полном объеме, безболезненные при сгибании. Мышечный тонус снижен равномерно.

ОАК: заключение: гипогемоглобинемия, лимфоцитоз.

Результаты иммунограммы: повышение всех показателей.

Биохимический анализ крови: снижение содержания сывороточного железа крови и альбумина.

Рентгенография позвоночника: усиленный кифоз грудного отдела, сглаженный лордоз поясничного отдела.

Ребенок осмотрен кардиологом: Состояние после операции: эмболизация открытого артериального протока. Открытое овальное окно 0,25 см. Недостаточность кровообращения 1-й степени. Кардиомиопатия на фоне основного заболевания.

Осмотр травматолога-ортопеда: Врожденный порок развития шейного отдела позвоночника. Кривошея. С-образный грудопоясничный сколиоз 1-й степени. Остеопороз. Детский церебральный паралич. Атоническая-астатическая форма. Грубая задержка развития. Миотонический синдром. Плоско-вальгусные стопы 2-й степени.

Осмотр офтальмолога: Гиперметropия слабой степени ОУ. Ангиопатия сетчатки ОУ.

Осмотр отоларинголога: Двусторонняя сенсоневральная тугоухость тяжелой степени. Тубоотит. Врожденная ларингомаляция.

Клинический диагноз: Синдром CHARGE. Перинатальное поражение головного мозга, тяжелой степени, грубая задержка статико-моторного и психо-речевого развития. Гипотрофия 2-й степени. Микроаномалии развития. Врожденный порок сердца. Открытый артериальный проток. Недо-

статочность митрального клапана 1-й степени. Хроническая сердечная недостаточность 2-й степени. Осложнение: Сердечная недостаточность у новорожденного, легочная гипертензия 2-й степени.

Таким образом, комплексное обследование выявило у данного пациента 3 основных и 3 менее специфичных признака, характерных для CHARGE-синдрома со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, опорно-двигательного аппарата, органов слуха и зрения.

**Обсуждение.** Проявления синдрома CHARGE наиболее опасны в неонатальном периоде, так как атрезия хоан вызывает респираторный дистресс-синдром, что мы и наблюдаем в данном клиническом случае. По данным литературы, нарушение глотания и аспирация при синдроме CHARGE происходят из-за аномалий IX-X пар черепных нервов [3, 4, 9].

Среди всех описанных случаев детей с синдромом CHARGE часто встречающимся признаком явились врожденные пороки сердца, у 70-80% детей с данной патологией [1, 5]. С такой же частотой диагностируется колобома, однако в данном случае особенностью проявления синдрома явилось отсутствие этого признака.

Характерным для заболевания также являются потеря слуха, аномалии ушных раковин, парез лицевого нерва [1, 4].

Половина пациентов с синдромом CHARGE имеют эндокринную патологию, чаще всего это гипогонадотропный гипогонадизм. У мальчиков при рождении отмечают микропенис и крипторхизм, у девочек проявляется только в период пубертата [2, 7].

Примерно у 30% пациентов наблюдаются аномалии кистей и стоп в виде полидактилии, раздвоения фаланг пальцев на кистях и стопах, лишние позвонки, сколиоз. В описываемом случае у ребенка выявлены кифоз грудного отдела и лордоз поясничного отдела позвоночника.

Лечение детей с синдромом CHARGE симптоматическое, с акцентом на заместительные гормональные и хирургические методы [2, 4, 6].

**Заключение.** Синдром CHARGE является редким заболеванием, слож-

ным в диагностике. Пациенты с этим синдромом нуждаются в пожизненной медицинской и психологической поддержке. Своевременная диагностика и лечение, также эффективный уход помогут улучшить их качество жизни.

## Литература

1. CHARGE – синдром / Левиашвили Ж.Г. и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. 65 (1): 116 – 121. Doi: 10.21508 / 1027 – 4065 – 2020 – 65 – 1 – 116 – 121.
2. CHARGE syndrome / Leviashvili J.G. et al. // Russian bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020. 65 (1): 116 – 121. Doi: 10.21508 / 1027 – 4065 – 2020 – 65 – 1 – 116 – 121.
3. Семейный случай гипогонадотропного гипогонадизма как проявление синдрома CHARGE / Хабибуллина Д.А. и др. // Проблемы эндокринологии. 2021. 67 (3): 68 – 72. Doi: 10.14341. prob1. 12748.
4. Familial case of hypogonadotropic hypogonadism as the CHARGE syndrome manifestation / Khabibullina D.A. et al. // Problems of endocrinology. 2021. 67 (3): 68 – 72. Doi: 10.14341. prob1. 12748.
5. Balasubramanian R., Growley W.F. Reproductive endocrine phenotypes relating to CHD7 mutations in humans // Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017. 175 (4): 507 – 515. Doi: 10.1002 / ajmg. c. 31585.
6. CHARGE syndrome: a review / Hsu P. et al. // J. Paediatr Child Health. 2014. 50: 504 – 511. Doi: 10.1111/jpc. 12497.
7. Cranial nerve manifestations in CHARGE syndrome / Blake K.D. et al. // J. Med Genet. 2008. 46(5): 585 – 592. Doi: 10.1002 / ajmg.a. 32179.
8. Dijk D.R., Bocca G., Ravenswaaij – Arts C.M. Growth in CHARGE syndrome: optimizing care with a multidisciplinary approach // J Multidiscip Healthc. 2019. 12: 607 – 620. Doi: 10.2147 / JMDH. S 175713.
9. Evaluating CHARGE syndrome in congenital hypogonadotropic hypogonadism patients harboring CHD7 variants / Xu C. et al. // Genet Med. 2018. 20 (8): 872 – 881. Doi: 10.1038 / gim. 2017. 197.
10. Experiences in feeding and gastrointestinal dysfunction in children with CHARGE syndrome / Macdonald M. et al. // Am J Med Genet A. 2017. 173 (11): 2947 – 2953. Doi: 10. 1002 / ajmg. a. 38458.
11. Guidelines in CHARGE syndrome and the missing link: Cranial imaging / Geus C.M. et al. // Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017. 175 (4): 450 – 464. Doi: 10.1002 / ajmg. c. 31593.
12. Influence of hearing loss and cognitive abilities on language development in CHARGE syndrome / Vesseur A. et al. // Am J Med Genet. Part A. 2016. 170 (8): 2022 – 2030. Doi: 10.1002 / ajmg. a. 37692.
13. Ravenswaaij – Arts C., Martin D.M. New insights and advances in CHARGE syndrome: Diagnosis, etiologies, treatments and research discoveries // Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017. 175 (4): 397 – 406. Doi: 10.1002 / ajmg. c. 31592.

DOI 10.25789/УМЖ.2023.84.35

УДК 616.36-008.5

А.Е. Цеймах, В.А. Куртуков, Я.Н. Шойхет

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛИКВИДАЦИИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ, ВЫЗВАННОЙ *ASCARIS LUMBRICOIDES*

В статье представлен клинический случай ликвидации механической желтухи, вызванной *Ascaris lumbricoides*. У пациента с клинической механической желтухи, предположительно вызванной холедохолитиазом на фоне длительного анамнеза желчнокаменной болезни, хронического калькулезного холецистита, после двухкратных попыток литоэкстракции в просвете общего желчного протока был выявлен круглый паразит. Лабораторное исследование подтвердило диагноз аскаридоза. Клиника механической желтухи была купирована.

**Ключевые слова:** аскаридоз, механическая желтуха.

The article presents a clinical case of elimination of obstructive jaundice caused by *Ascaris lumbricoides*. The patient was admitted with a clinic of obstructive jaundice, presumably caused by choledocholithiasis against the background of a long history of cholelithiasis, chronic calculous cholecystitis. After two attempts of lithoextraction in the lumen of the common bile duct, a round parasite was detected, which extracted and sent for laboratory was testing, where the diagnosis of ascariasis was confirmed. The clinic of obstructive jaundice was dropped out.

**Keywords:** ascariasis, obstructive jaundice.

**Введение.** Аскаридоз является одним из наиболее часто встречающихся гельминтозов, по данным ВОЗ, в мире аскаридозом заражено более 1,4 млрд. чел. Ежегодно до 100 тыс. чел. погибают от аскаридоза и его осложнений [3]. При этом аскаридоз редко дает хирургические осложнения. Нами были применены принципы написания систематического обзора PRISMA для оценки статистики хирургических осложнений аскаридоза. В базе данных Pubmed за последние 10 лет по ключевым словам «askaridoz», «*Ascaris lumbricoides*» и «хирургические осложнения» было найдено 33 публикации, при этом лишь одна публикация представляет собой мета-анализ, остальные были клиническими наблюдениями различных редких осложнений. В базе данных Cochrane по ключевым словам «аскаридоз», «*Ascaris lumbricoides*» и «хирургические осложнения» начиная с 1998 г. было найдено 3 мета-анализа и 336 исследований. При этом менее десяти исследований посвящены систематическому изучению хирургических осложнений и нет ни одного мета-анализа по данной проблеме, а существующие исследования посвящены

кишечной непроходимости как наиболее частому осложнению, остальные осложнения описаны в виде клинических случаев. Большинство хирургических осложнений вызваны большим количеством нематод в просвете кишечника, что является уделом стран третьего мира, где наблюдаются плохие социально-бытовые условия, высокий риск массивной контаминации фекально-оральным путем [3]. Самым частым хирургическим осложнением аскаридоза является кишечная непроходимость [1, 3]. Остальные осложнения опубликованы в литературе в виде клинических случаев вследствие их редкости, такие как острый аппендицит вследствие обтурации просвета червеобразного отростка паразитом [2], перфорации тонкого кишечника [5], а также осложнения со стороны гепатопанкреатобилиарной системы, такие как острый панкреатит, механическая желтуха и гепатолитиаз [4, 6].

Мы сочли нужным представить клинический пример лечения редкого осложнения аскаридоза – механической желтухи, у взрослой пациентки, отрицающей типичный анамнез заражения геогельминтозом.

Больная, 67 лет, была госпитализирована в отделение хирургии КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул» с жалобами на тяжесть и периодические боли в правом подреберье и эпигастрии в течение двух дней. Социально-бытовые условия удовлетворительные, проживает в многоквартирном доме с центральной канализацией. Контакт с немытыми продуктами питания с земли, водой из канализации отрицает. В анамнезе много лет стра-

дает желчнокаменной болезнью, хроническим калькулезным холециститом. При обращении в поликлинику по месту жительства было проведено ультразвуковое (УЗ) исследование брюшной полости, магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием, по которым выявлены признаки билиарной гипертензии, холедохолитиаз, конкременты левого печеночного протока. После дообследования была направлена в отделение хирургии для лечения.

При поступлении состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы и слизистые физиологической окраски. Пульс - 78 ударов в мин, АД - 132/84 мм рт. ст. Язык влажный, не обложен налетом. Живот мягкий, симметричный, безболезненный, участвует в акте дыхания, не вздут. Размеры печени, по Курлову, 9\*8\*6 см. Желчный пузырь и селезенка не пальпируются. Перитонеальные симптомы отрицательные. Симптом Пастернацкого отрицательный. Кал окрашенный. Моча светлая. Лабораторное обследование в объеме общего анализа крови, взятия маркеров билирубинемии, цитоплиза, холестаза, почечной дисфункции, электролитов и амилазы крови, общего анализа мочи, коагулограммы не выявило нарушений.

При УЗ-исследовании органов брюшной полости установлено:

Печень: косой вертикальный размер правой доли 164 мм, краинокaudальный размер 100 мм, контуры четкие, ровные, край острый, структура мелкозернистая, неоднородная, эхогенность умеренно повышена. Объемные образования не выявлены. Ди-

Алтайский гос. медицин. ун-т МЗ РФ: ЦЕЙМАХ Александр Евгеньевич – к.м.н., доцент, alevtsei@rambler.ru, orcid.org/0000-0002-1199-3699, ШОЙХЕТ Яков Наумович – д.м.н., проф., чл.-корр., зав. кафедрой, orcid.org/0000-0002-5253-4325; КУРТУКОВ Виталий Анатольевич – к.м.н., зав. отд. КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул», orcid.org/0000-0002-5582-1178

аметр воротной вены 11 мм, нижней полой вены 18 мм. Желчный пузырь: лоцируется в обычной проекции, размеры 120\*45 мм, с перетяжкой в теле и перегибом в нижней трети, стенки до 4 мм, повышенной эхогенности, конкрементов нет, в полости сладж в небольшом количестве, конкременты убедительно не лоцируются. Внутрипеченочные протоки расширены: правый долевой до 8 мм, левый долевой до 10 мм, конфлюэнс сохранен, сегментарные справа до 3 мм, слева до 4 мм. Гепатикохоледох расширен до 15 мм, имеет непрямоголинейный ход, визуализируется до головки поджелудочной железы. В просвете гепатикохоледоха лоцируются образования повышенной эхогенности размерами 8,3\*5 мм и 4\*4 мм, без четкой акустической дорожки. Поджелудочная железа: расположена в обычной проекции, головка 25 мм, тело 14,5 мм, хвост 23 мм. Контуры нечеткие, ровные, структура неоднородная, повышенной эхогенности, вирсунгов проток не расширен. Селезенка: в обычной проекции, 110\*37 мм, структура однородная, селезеночная вена не расширена. Почки: расположение обычное, правая почка 112\*48 мм, левая - 101\*45 мм, контуры четкие, ровные. Толщина паренхимы правой почки 14 мм, левой - 16 мм. Кортикоцентральная и кортикомедуллярная дифференциации не нарушены. Отток мочи не нарушен, мочеточники не расширены. В проекции надпочечников объемных образований не выявлено. Мочевой пузырь пуст. Брюшная аорта не расширена. Забрюшинные лимфоузлы не лоцируются. В плевральных полостях свободная жидкость не лоцируется. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Заключение: Синдром билиарной гипертензии, низкий уровень блока. УЗ-признаки холедохолитиаза. Увеличение размеров правой доли печени. Диффузно-неоднородные изменения структуры печени. Деформация желчного пузыря. Утолщение, диффузные изменения структуры стенок желчного пузыря. Сладж в желчном пузыре. Диффузно-неоднородные изменения структуры поджелудочной железы.

Больной выставлен предварительный диагноз: ЖКБ: Холедохолитиаз. Хронический калькулезный холецистит. Механическая желтуха.

При поступлении больной экстренно была выполнена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) с

целью ликвидации холедохолитиаза и купирования клиники механической желтухи. При проведении ЭПСТ выявлен увеличенный до 25\*15 мм большой дуоденальный сосочек (БДС), напряженный. В устье ворсинчатая гипертрофия и визуализируется порционное выделение желчи. Торцовым ножом проведено рассечение "крыши" БДС от устья в типичном месте протяженностью 15 мм. Появился отток желчи под давлением. Дополнительно "крыша" рассечена канюляционным папиллотомом до 25 мм. Визуально холедох не расширен. Выполнено тугое наполнение 30,0 мл контраста ультрависта. Теней конкрементов не выявлено. Биопсия БДС вследствие выраженного отека и локального гемоража после ЭПСТ не производилась. Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 5 дней после проведения ЭРХПГ и ЭПСТ больной была выполнена видеолапароскопическая холецистэктомия с целью ликвидации хронического калькулезного холецистита. Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 7 дней после видеолапароскопической холецистэктомии с целью контроля состояния БДС и взятия биопсии БДС на фоне выявленных при предыдущей эндоскопической операции изменений больной была выполнена фиброгастродуоденоскопия со взятием биопсии БДС. Интраоперационно: из ранее рассеченного БДС в просвет двенадцатиперстной кишки (ДПК) торчит головка круглого червеобразного паразита белесоватого цвета. Взята биопсия с краёв БДС и мазок-отпечаток на цитологию. Заведён зонд типа Фогарти, введено 15,0 мл ультрависта, выполнена ЭРХПГ, где в просвете расширенного холедоха извитая тень толщиной 5-6 мм паразита, конкрементов нет (рис. 1). Зондом типа Фогарти паразит низведён в просвет ДПК, захвачен эндоскопической петлёй, извлечён наружу. Паразит бледно-коричневого цвета, длиной до 20-22 см, диаметром 5-6 мм (рис. 2). Паразит погружен в нейтральный формалин на исследование (рис. 3). Отток желчи восстановлен. В послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. Больная консультирована инфекционистом по результатам лабораторного исследования паразита, где была определена самка *Ascaris lumbricoides*. Выставлен окончательный клинический диагноз: Аскаридоз, осложненный механической желтухой. ЖКБ: Хронический калькулезный холецистит. Через 6 дней после прове-

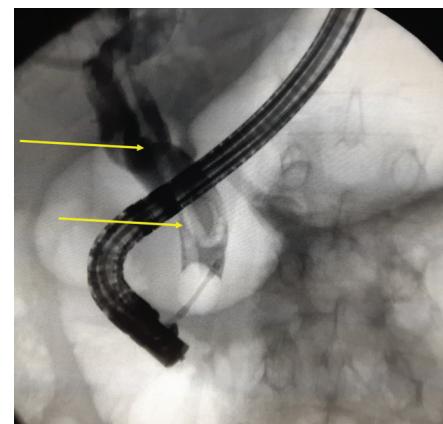


Рис. 1. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. В просвете холедоха видна тень паразита (показана желтыми стрелками)



Рис. 2. Макроскопический вид паразита



Рис. 3. Паразит в нейтральном формалине

дения операции пациентка была выписана на амбулаторное наблюдение с рекомендациями дегельминтизации под наблюдением инфекциониста по месту жительства.

**Заключение.** Несмотря на типичную локализацию в просвете кишечника, нематоды *Ascaris lumbricoides* могут мигрировать в просвет желчевыводящих протоков, вызывая трудно диагностируемую механическую желтуху, особенно в сочетании с другой патологией желчевыводящей системы.

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.36

УДК 616.9

## Литература

1. Ali AY, Mohamed Abdi A, Mambet E. Small bowel obstruction caused by massive ascariasis: two case reports. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023; 85(3): 486-489. doi: 10.1097/MS9.0000000000000224.
2. Castañeda C, Valbuena D, Salamanca W, Acevedo D, Pedraza M. Case Report: Laparoscopic Management of Acute Appendicitis Resulting from *Ascaris lumbricoides*. *Am J Trop Med Hyg*. 2022;107(1):130-131. doi: 10.4269/ajtmh.21-1245.
3. Hassan Y, Rather SA, Rather AA, Banday MK. *Ascaris lumbricoides* and the surgical complications: our experience from Medical College Hospital. *Ir J Med Sci*. 2022;191 (4):1815-1821. doi: 10.1007/s11845-021-02769-y.
4. Heimes JK, Waller S, Olyee M, Schmitt TM. Hepatolithiasis after Hepaticojejunostomy: *Ascaris lumbricoides* in the biliary tract. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013; 14(5):470-2. doi: 10.1089/sur.2012.115.
5. Molla YD, Beza AD, Tadesse AK, Answar IO. *Ascaris lumbricoides* a rare cause ileal perforation, a case report. *Int J Surg Case Rep*. 2023;105:108097. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.
6. Temesgen R, Abebe H, Abera Y. Hepatobiliary and Pancreatic Duct Ascariasis: An Unusual Cause of Obstructive Jaundice and Severe Acute Cholangitis. *Int Med Case Rep J*. 2022; 15:281-286. doi: 10.2147/IMCRJ.S369442.

Т.Г. Дмитриева, И.Н. Козлова, Л.Н. Москвитина,  
Е.И. Корякина

## СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ КОРИ

Нами описан случай врожденной кори у новорожденного от женщины 34 лет. На сроке беременности 28 нед. у женщины была диагностирована пневмония, затем появилась типичная сыпь. Роды произошли в остром периоде заболевания. Ребенок родился преждевременно, кесаревым сечением, на сроке гестации 28 нед. Состояние ребенка при рождении было крайне тяжелое, диагноз корь был подтвержден определением антител к Measitis virus IgM. На фоне проводимой терапии состояние пациента стабилизировалось, на 7-е сут экзантемного периода сыпь регрессировала. В возрасте 1 мес. и 23 сут в удовлетворительном состоянии ребенок был выписан домой.

**Ключевые слова:** корь, новорожденный, беременность, экзантемная инфекция, недоношенность, врожденные пороки развития.

We have described a case of congenital measles in a newborn from a 34-year-old woman. At 28 weeks gestation the woman was diagnosed with pneumonia, followed by typical rash. The birth occurred during the acute period of the disease. The child was born prematurely, by caesarean section, at 28 weeks' gestation. The child's condition at birth was extremely severe; the diagnosis of measles was confirmed by determining antibodies to Measitis virus IgM. During the therapy the patient's condition stabilized, and on the 7th day of the exanthem period the rash regressed. At the age of 1 month and 23 days later the child was discharged home in satisfactory condition.

**Keywords:** measles, newborn, pregnancy, exanthema infection, prematurity, congenital malformations.

**Введение.** Введение в 1967 г. плановой вакцинации детей против кори живой коревой вакциной привело к повсеместному снижению заболеваемости во всех возрастных группах. Это позволило мировому сообществу поставить задачу ликвидации кори на планете. В 1998 г. Европейским региональным комитетом ВОЗ была официально поставлена цель элиминации местной передачи кори путем достижения и поддержания очень высокого уровня охвата ( $\geq 95\%$ ) прививками двумя дозами коревой вакцины [1]. В настоящее время в странах, проводящих тотальную вакцинацию против кори, заболевание встречается в виде

отдельных вспышек и эпидемий, захватывающих несколько десятков или сотен человек [2]. В настоящее время вакцинация против кори входит в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации и проводится в возрасте 12 мес. с последующей ревакцинацией в 6 лет. Иммунитет после перенесенной кори, как правило, пожизненный. Поствакцинальный иммунитет менее продолжителен: через 10 лет защитные титры антител сохраняются лишь у 36% вакцинированных. Корь обычно считается доброкачественным вирусным заболеванием детского возраста, люди могут заболеть независимо от возраста, причем тяжелые поражения дыхательной и нервной системы возникают чаще до 5 лет и после 20 лет. Таким образом, женщины детородного возраста входят в группу риска. В ситуации эпидемической вспышки необходим контроль за беременными женщинами. Корь во время беременности может быть тяжелой, в основном из-за пневмонии. Корь у беременной женщины

связана с риском выкидыша и недоношенности [3,4]. Случаи врожденной кори встречаются крайне редко. В литературе описаны несколько случаев в том числе и субклинические формы, установленные только на основании серологических методов диагностики [5,6]. Случай манифестной формы врожденной кори, несомненно, представляет интерес.

**Клинический пример.** Мы представляем случай врожденной кори. Мальчик, рожденный 07.12.2019 г. на сроке беременности 28 нед., путем операции кесарево сечение. Мать – женщина 34 лет, страдающая бронхиальной астмой, атопический вариант, персистирующее течение, средней степени тяжести, в неполной ремиссии. В возрасте 5 лет она была прооперирована по поводу дефекта межжелудочковой перегородки сердца (ДМЖП), в настоящее время состояние стабильное, недостаточности кровообращения нет. Из акушерского анамнеза известно, что данная беременность четвертая, первые роды

**ДМИТРИЕВА Татьяна Геннадьевна** – д.м.н., проф. Медицинский институт Северо-Восточный федеральн. ун-т им. М.К. Аммосова, dtg63@mail.ru; **КОРЯКИНА Екатерина Ивановна** – студентка МИ СВФУ; **КОЗЛОВА Ирина Николаевна** – зав. отд. Якутской республикан. клинич. б-цы; **МОСКВИТИНА Любовь Николаевна** – врач анестезиолог-реаниматолог ЯРКБ.

произошли естественным путем, вторые - кесаревым сечением, третья беременность была внематочная, по поводу которой была проведена тубэктомия. Настоящая беременность в первой половине протекала с умеренным токсикозом и угрозой прерывания беременности, женщина наблюдалась гинекологом амбулаторно. Во 2-й половине беременности, на сроке 27 нед., женщина обратилась за медицинской помощью по поводу подъема температуры до 38,1°C и приступообразного кашля. Было назначено лечение беродуалом (1 мл) и симбикортом (2 ингаляции), лечение проводилось амбулаторно. После некоторого улучшения на 7-й день болезни состояние пациентки стало ухудшаться – снова поднялась температура тела до 38,5°C, появилось першение в горле, заложенность носа. Усилился кашель, еще через 2 дня появилась одышка. С подозрением на бронхопневмонию женщина была госпитализирована в пульмонологическое отделение городской клинической больницы с направительным диагнозом: внебольничная пневмония с дыхательной недостаточностью (ДН) 1-й степени. На 2-й день госпитализации у больной появилась пятнисто-папулезная сыпь, на неизмененном фоне кожи, с тенденцией к слиянию. На основании клинических данных была заподозрена корь. Контакт с больным корью женщина отрицала. С ее слов в детском возрасте она была вакцинирована полностью, однако документального подтверждения этому не было. С диагностической целью было назначено серологическое исследование методом ИФА. По результатам обследования у женщины были выявлены IgM к Measitisvirus, IgG к Measitisvirus не обнаружены. На основании клинических и лабораторных данных был установлен диагноз: Корь, период высыпания, типичное течение, тяжелое течение. Осложнение: коревая пневмония. Пациентка была переведена в инфекционное отделение, где было начато симптоматическое лечение. Через 2 дня в связи с преждевременным излитием околоплодных вод было принято решение о родоразрешении путем кесарева сечения в условиях перинатального центра.

Родился мальчик с массой тела 1540 г, длиной 45 см. Состояние при рождении крайне тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью, физиологической незрелостью, недоношенностью (срок гестации 28 нед.). Оценка по шкале Апгар 5/7: на

первой минуте сердцебиение оценено на 2 балла, дыхание - 0, окраска кожных покровов – 1, тонус мышц – 1 рефлексы -1; на пятой минуте сердцебиение оценено на 2 балла, дыхание - 1, окраска кожных покровов – 2, тонус мышц – 1, рефлексы -1. В операционном зале были проведены реанимационные мероприятия: санация верхних дыхательных путей, интубация трахеи, эндотрахеальное введение препарата сурфактант 240 мг, новорожденный подключен к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Установлен диагноз при рождении: Респираторный дистресс-синдром новорожденного (РДСН). ДН III степени. Недоношенность 28 нед. Высокий риск реализации внутриутробного инфицирования (перинатальный контакт по кори). Новорожденный был переведен в бокс отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОАРИТН), в отделении помещен

в инкубатор. При осмотре в ОАРИТН было отмечено угнетение сознания, на осмотр реагировал слабой двигательной активностью и страдальческой гримасой. Температура тела составила 36,5°C. Швы черепа сомкнуты, большой родничок 1x1 см, спокойный. Поза слабофлексорная, мышечный тонус снижен. Кожные покровы розовые, чистые. Отмечалась общая пастозность мягких тканей. Видимые слизистые чистые, влажные. Микроциркуляция удовлетворительная, симптом бледного пятна до 2 с. Оксигенация – SatO<sub>2</sub> 97%. С целью проведения инфузионной терапии и забора анализов в асептических условиях проведена катетеризация пупочной вены. Учитывая тяжесть РДСН продолжена ИВЛ аппаратом "Hamilton C2" в режиме PSIMV с параметрами: Frequens 50 в мин, FiO<sub>2</sub> 40 %, PIP 16 см H<sub>2</sub>O, PEEP 5 см H<sub>2</sub>O. Дыхание синхронизировано с аппаратом ИВЛ, отмечается умеренное втя-

а



б



Мелко-пятнистая сыпь на 9-й (а) и 10-й (б) дни жизни

жение податливых мест, аускультативно дыхание проводится по всем полям равномерно, ослабленное, отмечены рассеянные крепитирующие хрипы. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс на периферических артериях удовлетворительный. Частота сердечных сокращений 140 уд. в мин, АД 52/40/27 мм рт.ст. Живот мягкий, подвздут. Печень выступает из-под реберной дуги на 1,5 см, край ровный эластичный. Перистальтика кишечника вялая. По данным лабораторных исследований у новорожденного в общем анализе крови (ОАК) отмечена лейкопения, число лейкоцитов составило  $7 \times 10^9$ , при норме от  $10 \times 10^9$  до  $30 \times 10^9$ . При рождении антител к Measitisvirus не обнаружено. На основании клинического протокола по антибактериальной терапии у новорожденных, находящихся на ИВЛ, ребенку была назначена эмпирическая антибактериальная терапия препаратом Ампициллин сульбактам 75 мг/кг/сут в два приема в/в. На 2-е сут жизни состояние оставалось тяжелым, энтеральное питание не усваивалось. При этом в ОАК отмечена нормализация числа лейкоцитов ( $15,31 \times 10^9$ ), лейкоцитарная формула не была изменена, число эритроцитов составило  $4,12 \times 10^{12}$ , гемоглобин – 154 г/л, число тромбоцитов –  $163 \times 10^9$ . По результатам УЗИ выявлено наличие свободной жидкости в брюшной полости в незначительном количестве. Учитывая изменения в гемограмме, был подключен препарат Гентамицин 5 мг/кг/сут в два приема в/в. На 4-е сут жизни в ОАК отмечена нормализация числа лейкоцитов ( $9,02 \times 10^9$ ). С целью пассивной иммунизации был введен иммуноглобулин человеческий нормальный в дозе 1,5 мл. На 5-е сут болезненное состояние новорожденного расценено как тяжелое, но стабильное. Ребенок был экстубирован и переведен на вспомогательную вентиляцию NCPAP (nasa Iconstant positive airpressure), поток 6-6,5 л/мин. По данным нейросонографии, у ребенка имела место гиперэхогенность перивентрикулярной зоны. УЗИ органов брюшной полости – каликопиелектазия слева. ЭхоКГ – аневризма межпредсердной перегородки (МПП) с дефектом (0,21 см), функционирующий артериальный проток (ФАП) – 0,18 см.

На 9-е сут жизни у новорожденного в паховой области и на руках появилась мелко- пятнистая сыпь (рис. 1-2). Состояние ребенка расценивалось как очень тяжелое, но относительно стабильное. Энтеральное питание через зонд молочной смесью "Альфаре" по-

16-18 мл новорожденный усваивал. На осмотр реагировал умеренной двигательной активностью, плач слабый. Большой родничок не напряжен. Поза слабофлексорная, мышечная гипотония, гипорефлексия. Кожные покровы субктические на розовом фоне. Слизистая ротовой полости чистая. Видимые слизистые чистые, увлажнены. Микроциркуляция не нарушена. Дыхание со вспомогательной вентиляцией, экскурсия грудной клетки равномерная с незначительным втяжением уступчивых мест. Аускультативно дыхание проводится по всем полям равномерно, выслушивался шум кислородно-воздушного потока. Тоны сердца ясные, ритмичные. В гемограмме отмечен лейкоцитоз  $28 \times 10^9$  (норма  $9-12 \times 10^9$ ), в лейкоцитарной формуле отмечен сдвиг до миелоцитов (2%), лимфопения (18), моноцитоз (15%), число эритроцитов составило  $3,91 \times 10^{12}$ , показатель гемоглобина – 143 г/л, число тромбоцитов –  $254 \times 10^9$ . Показатель прокальцитонина составил 10 нг/мл. С учетом перинатального контакта по кори взят материал для ИФА на антитела к Measitis virus. По результатам исследования: обнаружены IgM – 2,626 МЕ/мл, IgG – не обнаружены. Диагноз: Респираторный дистресс-синдром новорожденного тяжелой степени. ДН II степени. Крайняя незрелость. Недоношенность 28 нед. Корь, период высыпаний. Врожденный порок сердца: аневризма вторичной части МПП с дефектом. ФАП. Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, острый период. В лечение с целью профилактики грибковой инфекции на фоне длительной антибактериальной терапии добавлен противогрибковый препарат Флуконазол 3 мг/кг/48ч в/в - перерыв. С целью стимуляции дыхательного центра ЦНС, назначен кофеина бензоат 20% в поддерживающей дозе 5 мг/кг/24ч в/в 1 р/сутки.

На следующие сутки общее состояние ребенка без изменений, сыпь появилась на бедрах, элементы сыпи в виде мелких пятен. На 3-й день сыпь на руках и в паховых складках стала менее яркой. Появились новые высыпания на коже лица, шеи, туловища и на бедрах пятнисто-папулезного характера. При этом слизистые оболочки полости рта чистые, увлажнены. Конъюнктива чистая, отделяемого нет. Язык чистый, влажный. Губы яркие, немного подсыхают. Из носа отделяемого нет. В легких дыхание жесткое, выслушивались единичные сухие крепитирующие хрипы с обеих сторон. На 4-й день эк-

зантемного периода новых высыпаний не отмечено. Ранее появившиеся элементы сыпи угасали. На 7-е сут с момента появления сыпи (16-е сут жизни) экзантема регрессировала. Методом ИФА были обнаружены IgM – 1,904 МЕ/мл и IgG 0,059 МЕ/мл. На фоне стабильного состояния, нормального уровня прокальцитонина и нормализации показателей гемограммы отменена антибактериальная терапия. Продолжена вспомогательная вентиляция NCPAP.

На 28-е сут жизни на фоне стабилизации состояния, самостоятельного дыхания новорожденный был переведен на 2-й этап выхаживания. На момент перевода (на 19-е сут после появления сыпи) на коже элементов сыпи не было, отмечалось небольшое отрубевидное шелушение. В возрасте 1 мес. и 23 сут в удовлетворительном состоянии ребенок был выписан домой. На момент выписки методом ИФА были обнаружены IgM – 0,774 МЕ/мл и IgG 1,226 МЕ/мл.

**Заключение.** Таким образом, анализ данного клинического случая позволяет предполагать, что инфицирование произошло внутриутробно, а не интранатально, так как первые высыпания появились уже на 9-й день жизни. Оценить сроки развития проромального периода не представляется возможным, так как состояние новорожденного было крайне тяжелым в связи с недоношенностью и множественной патологией. С учетом респираторного дистресс-синдрома с ДН III у новорожденного однозначно утверждать о коревой этиологии поражения легких нельзя. Течение кори в экзантемном периоде было атипичным (пятнистые элементы сыпи в 1-й день, нехарактерная динамика появления сыпи). Однако наличие перинатального контакта, появление высыпаний и типичные изменения в общем анализе крови позволили заподозрить такой редкий диагноз, как врожденная корь, а серологическая диагностика – подтвердить данный диагноз.

## Литература

1. Guidelines for epidemiological surveillance of measles, rubella and congenital rubella syndrome in the WHO European Region. Updated edition. December 2012 // <https://apps.who.int/iris/handle/10665/350585>. 2012. 82 р.
2. World Health Organization: [Электронный ресурс]. URL: [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/timeseries/tscopyramidcv2.html](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tscopyramidcv2.html) (Data обрашчения 25.01.2023).
3. Bansa J, Hameed A. Measles in pregnancy. BMJ Case Rep. 2019; 12(5). DOI: 10.1136/bcr-2018-228781.

4. Guillet M, Vauloup-Fellous C, Cordier AG [et al.]. Measles in pregnancy: a review / J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2012. Vol. 41 (3). P. 209-218. DOI:10.1016/j.jgyn.2012.01.008
5. Congenital measles /E. Hanft, S. Brachio, M. Messina and all // J Med Sci. 1983. Vol. 19(11). P. 987-988.
6. Muhlbauer B, Berns LM. A Singer Congenital Measles in a Premature 25-week Gestation Infant. Pediatr Infect Dis J. 2021; 40(8): 753-755. DOI:10.1097/INF.0000000000003152.



Выход в свет 30.12.2023. Формат 60x84 1/8. Физ.л.19. Тираж 100 экз.

---

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии "СМИК".  
Адрес типографии: г. Якутск, ул. Орджоникидзе, 50.