

ISSN 1813-1905 (print)
ISSN 2312-1017 (online)



1(89) `2025

YAKUT MEDICAL JOURNAL



ЯКУТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель
ФГБНУ «Якутский научный центр
комплексных медицинских проблем»

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

Редакционная коллегия:
зам. гл. редактора и ответств. секретарь
Софронова С.И., к.м.н.,
научный редактор
Бурцева Т.Е., д.м.н.

Редакционный совет:
Афтанас Л.И., д.м.н., профессор,
акад. РАН (Новосибирск)
Боевода М.И., д.м.н., профессор,
акад. РАН (Новосибирск)
Крюбези Эрик, MD, профессор (Франция)
Хатьков И.Е., д.м.н., профессор,
акад. РАН (Москва)
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)
Часнык 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
ymj-red@mail.ru
<http://www.ymj.mednauka.com>

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)*

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

- Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., Щепина М.О.
Взаимосвязь полиморфизма *RS6265* гена *BDNF*
и сывороточной концентрации нейротрофического фактора
мозга у пациентов с вибрационной болезнью
Винокурова Е.А., Тлашадзе Р.Р., Коломиец Е.В.,
Попкова Л.А., Скрябин Е.Г., Лапшина Е.А.
Интранатальная гипоксия плода:
поиск материнских предикторов патологии
Графская М.Ю., Вереникина Е.В., Максимов А.Ю.,
Демидова А.А., Карасенко Н.В., Ермилова М.В.
Оптимизация раннего выявления рака тела матки
у женщин с факторами риска
Грицевская Д.Ю., Путинцев А.Н., Никольский Д.А.,
Семьякина А.Н., Николаева Е.А.,
Школьников М.А., Воинова В.Ю.
Связь типа и позиции мутации в гене *FBN1*
с клиническими проявлениями синдрома Марфана у детей
Гусейнова З.С.
Влияние миомы матки на маточный кровоток,
менструальную функцию и особенности
нарушений репродуктивного здоровья женщин
Засимова Е.З., Гольдерова А.С., Охлопкова Е.Д.,
Дмитриев Н.А., Яковлева А.И.
Характеристика метаболических показателей
организма студентов, занимающихся боксом
Мельникова Н.Н.
Изучение коагуляционного гемостаза у крыс
в условиях индуцированной общей умеренной гипотермии
Хагвердиев Б.Д., Гасимов Н.А.
Индекс хрупкости и его роль в неотложной хирургии острых
заболеваний брюшной полости у пожилых пациентов
Крикун Е.В., Блашкова С.Л., Валеева И.Х.
Корреляционный анализ иммунологических и клинических
показателей пациентов с эндо-пародонтальными поражениями
Поляков В.Я., Николаев Ю.А., Гусев А.В., Севостьянова Е.В.
Особенности генетических маркеров окислительного стресса
и функционально-лабораторных показателей у коморбидных
больных с каротидным атеросклерозом

Методы диагностики и лечения

- Шкарин В.В., Михальченко Д.В.,
Дмитриенко С.В., Михальченко А.Д.
Сравнительная оценка расположения окклюзионных
ориентиров на ортопантомограмме и телерентгенограмме
Ушницкий И.Д., Иванова А.А., Унусаев О.С.,
Иванов А.В., Ахременко Я.А., Комзин К.В.,
Иванова О.П., Бессонов П.П., Бессонова Н.Г.
Способ лечения хронического пародонтита
средней степени тяжести при дисбактериозе
Кузнецова Н.С., Головинов И.В., Гончарова А.С.,
Галина А.В., Гурова С.В., Ходакова Д.В.,
Шульга А.А., Росторгуев Э.Е., Гусаков Е.А.
Исследование противоопухолевой активности
2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-
трололона в комбинации с темозоломидом
на модели глиобластомы U87 in vivo
Осокин А.Р., Гончарова А.С., Гурова С.В., Галина А.В.,
Головинов И.В., Енгибарян М.А., Волкова В.Л.
Создание гетеротопической PDX-модели увеальной меланомы

Original research

- 5 Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V., Shchepina M.O.
Relationship between the RS6265 polymorphism of the BDNF gene
and serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor in
patients with vibration disease
9 Vinokurova E.A., Tlashadze R.R., Kolomiets E.V.,
Popkova L.A., Skryabin E.G., Lapshina E.A.
Intranatal fetal hypoxia:
search for maternal predictors of pathology
13 Grafskaya M.Yu., Verenikina E.V., Maksimov A.Yu.,
Demidova A.A., Karasenko N.V., Ermilova M.V.
Optimizing early detection of uterine cancer
in women with risk factors
16 Gritsevskaya D.Yu., Putintsev A.N., Nikolsky D.A.,
Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A.,
Shkolnikova M.A., Voinova V.Yu.
Relationship between the type and position of mutation in the *FBN1*
gene and clinical manifestations of Marfan syndrome in children
20 Huseynova Z.S.
Influence of uterine fibroid on uterine blood flow,
menstrual function and features
of reproductive health disorders in women
23 Zasimova E.Z., Golderova A.S., Okhlopova E.D.,
Dmitriev N.A., Yakovleva A.I.
Characteristics of metabolic indicators
of the body of students engaged in boxing
27 Melnikova N.N.
Study of coagulation hemostasis
in rats under conditions of induced general moderate hypothermia
32 Khagverdiev B.D., Gasimov N.A.
Frailty index and its role in emergency surgery
of acute abdominal diseases in elderly patients
36 Krikun E.V., Blashkova S.L., Valeeva I.Kh.
Correlation analysis of the immunological
and clinical parameters of patients with endo-periodontal lesions
39 Polyakov V.Ya., Nikolaev Yu.A., Gusev A.V., Sevostyanova E.V.
Features of genetic markers of oxidative stress
and functional laboratory parameters in comorbid patients
with carotid atherosclerosis

Diagnostic and Treatment Methods

- 44 Shkarin V.V., Mikhachenko D.V.,
Dmitrienko S.V., Mikhachenko A.D.
Comparative evaluation of the location of occlusal landmarks
on orthopantomogram and teleroentgenogram
49 Ushnitsky I.D., Ivanova A.A., Unusyan O.S.,
Ivanov A.V., Akhremenko Ya.A., Komzin K.V.,
Ivanova O.P., Bessonov P.P., Bessonova N.G.
Method for the treatment of moderate
chronic periodontitis with dysbacteriosis
55 Kuznetsova N.S., Golovinov I.V., Goncharova A.S.,
Galina A.V., Gurova S.V., Khodakova D.V.,
Shulga A.A., Rostorguev E.E., Gusakov E.A.
Study of the antitumor activity
of 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone
in combination with temozolomide
on the U87 glioblastoma model in vivo
59 Osokin A.R., Goncharova A.S., Gurova S.V., Galina A.V.,
Golovinov I.V., Engibaryan M.A., Volkova V.L.
Creation of a heterotopic PDX model of uveal melanoma

Здоровый образ жизни. Профилактика**Healthy lifestyle. Prevention**

Шубина М.В., Терещенко С.Ю.,
Горбачева Н.Н., Москаленко О.Л.
Характеристика показателей режима сна у подростков Сибири

63 Shubina M.V., Tereshchenko S.Yu.,
Gorbacheva N.N., Moskalenko O.L.
Characteristics of sleep patterns in adolescents in Siberia

**Гигиена, санитария, эпидемиология
и медицинская экология****Hygiene, Sanitation, Epidemiology
and Medical Ecology**

Старкова К.Г., Зайцева Н.В., Долгих О.В.,
Алексеев В.Б., Легостаева Т.А., Ширинкина А.С.
Анализ ассоциаций полиморфизма ile105Val гена *GSTP1*
с маркерами иммунной реактивности, оксидантного статуса
и регуляции апоптоза у детского населения
Красноярского края в условиях биоэкспозиции алюминием
Салехов А.Э., Гасанова Ш.Г.
Серологическая и молекулярная диагностика
сочетанной инфекции «бруцеллез+токсоплазмоз»
среди населения Азербайджана

68 Starkova K.G., Zaitseva N.V., Dolgikh O.V.,
Alekseev V.B., Legostaeva T.A., Shirinkina A.S.
Analysis of ile105val polymorphism associations of *GSTP1* gene
with immune reactivity markers, oxidant status and regulation
of apoptosis in the children's population
of the Krasnoyarsk region under aluminium bioexposure
72 Salekhov A.E., Gasanova Sh.G.
Serological and molecular diagnostics
of combined infection "brucellosis + toxoplasmosis"
among the population of Azerbaijan

Актуальная тема**Topical Issue**

Яковлева М.В., Матвеева Д.А., Давыдова Т.К.,
Сыромятников Н.Н., Бекенева Л.В.
Анализ смертности среди пациентов
с когнитивными расстройствами

76 Yakovleva M.V., Matveeva D.A., Davydova T.K.,
Syromyatnikov N.N., Bekeneva L.V.
Analysis of mortality among patients
with cognitive disorders

Арктическая медицина**Arctic Medicine**

Слепцов С.С., Слепцова С.С., Дуткин М.П., Афанасьева Л.Н.
О совершенствовании работы
по профилактике суицидов в Арктической зоне Якутии
Стрекаловская М.Ю.
Особенности состояния иммунного статуса у практически
здоровых и имеющих онкологическую патологию жителей
Европейского Севера при высоком содержании дофамина
в периферической венозной крови

81 Sleptsov S.S., Sleptsova S.S., Dutkin M.P., Afanasyeva L.N.
Improvement of work on suicide prevention
in the Arctic zone of Yakutia
86 Strekalovskaya M.Yu.
Features of the immune status in practically healthy
and cancer-affected residents
of the European North with a high content of dopamine
in peripheral venous blood

Научные обзоры**Scientific Reviews**

Пилькевич Н.Б., Хабибуллин Р.Р., Марковская В.А.,
Яворская О.В., Смирнова А.П.
Радиальный рубец молочной железы
как маска злокачественного новообразования
Юнусова З.З., Саидов А.С., Саидова М.А., Атаев А.Р.
Использование 3D-печати для предоперационного
планирования и индивидуализации лечения
в травматологии и ортопедии:
концептуальная эволюция и перспективы развития
Нурсеитова А.А., Кравцова К.А., Малахова А.А.,
Аврусин С.Л., Кудряшова А.Г., Лихачёва Т.С.,
Калашникова О.В., Аврусин И.С., Бурцева Т.Е.
Использование метода капилляроскопии
при диагностике системных заболеваний у детей

90 Pilkevich N.B., Khabibullin R.R., Markovskaya V.A.,
Yavorskaya O.V., Smirnova A.P.
Radial scar of the breast as a mask
of malignant neoplasms
94 Yunusova Z.Z., Saidov A.S., Saidova M.A., Atayev A.R.
The use of 3D printing for preoperative planning
and individualization of treatment in traumatology
and orthopedics:
conceptual evolution and development prospects
102 Nurseitova A.A., Kravtsova K.A., Malakhova A.A.,
Avrusin S.L., Kudryashova A.G., Likhacheva T.S.,
Kalashnikova O.V., Avrusin I.S., Burtseva T.E.
Use of capillaroscopy in diagnosis
of systemic diseases in children

Точка зрения**Point of View**

Климова Т.М., Захарова Р.Н., Сивцева Т.М., Аммосова Е.П.,
Терентьева С.Г., Кузьмина А.А., Васильева Д.Е.
Распространенность патологических эмоциональных
состояний и психометрические свойства опросника DASS 42
в группах населения Республики Саха (Якутия)

107 Klimova T.M., Zakharova R.N., Sivtseva T.M., Ammosova E.P.,
Terentyeva S.G., Kuzmina A.A., Vasilyeva D.E.
Prevalence of pathological emotional states
and psychometric properties of the DASS 42 questionnaire among
the population of the Republic of Sakha (Yakutia)

- Тирикова О.В., Судьярова Д.В., Эльмуродова Н.Б. 111 Tirikova O.V., Sudyarova D.V., Elmurodova N.B.
Жировая болезнь печени как фактор риска нарушения Fatty liver disease as a risk factor for impaired hemostasis in patients
гемостаза у пациентов с COVID-19 with COVID-19

Случай из практики

Clinical Case

- Аргунова В.М., Бурцева Т.Е., Слепцова П.А., 115 Argunova V.M., Burtseva T.E., Sleptsova P.A.,
Афонская М.В., Егорова В.Б., Аммосова А.М., Afonskaya M.V., Egorova V.B., Ammosova A.M.,
Костик И.А., Костик М.М., Евсеева С.А. Kostik I.A., Kostik M.M., Evseeva S.A.
Клинический случай ревматической хореи с поражением Clinical case of rheumatic chorea with cardiac involvement
сердца у ребенка 13 лет в Республике Саха (Якутия) in a 13-year-old child in the Republic of Sakha (Yakutia)
Чепурченко А.А., Щербак В.А., Щербак Н.М. 119 Chepurchenko A.A., Shcherbak V.A., Shcherbak N.M.
Синдром короткой кишки у детей Short bowel syndrome in children
Алексеева С.Н., Егорова В.Б., Мунхалова Я.А., 121 Alekseeva S.N., Egorova V.B., Munhalova Y.A.,
Варламова В.И., Бурцева Т.Е. Varlamova V.I., Burtsev T.E.
Фето-фетальный трансфузионный синдром у новорожденного Feto-fetal transfusion syndrome in a newborn



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.01

УДК 616.057:575.174.015.3:547.96

Г.М. Бодиенкова, Е.В. Боклаженко, М.О. Щепина

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА
RS6265 ГЕНА *BDNF* И СЫВОРОТОЧНОЙ
КОНЦЕНТРАЦИИ
НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА
МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ
С ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Проведено исследование с целью выявления влияния полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* на уровень мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови пациентов с вибрационной болезнью (ВБ). Установлено, что в группе пациентов с ВБ наибольший уровень нейротрофического фактора зарегистрирован у лиц с G/G генотипом, наименьшее содержание белка выявлено у носителей G/A и A/A генотипов. Обнаружено, что носительство A-аллеля сопряжено с более низкими концентрациями белка и снижает риск его гиперпродукции, оказывая протективное действие (доминантная модель). Каждая копия редкого аллеля уменьшает риск повышения концентрации нейротрофина (log-аддитивная модель).

Ключевые слова: вибрационная болезнь, нейротрофический фактор головного мозга, однонуклеотидный полиморфизм *rs6265*, ген *BDNF*

The aim of the study was to identify the effect of the *rs6265* polymorphism of the *BDNF* gene on the level of cerebral neurotrophic factor in the serum of patients with VD. It was found that in the group of patients with VD, the highest level of neurotrophic factor was recorded in persons with the G/G genotype, the lowest protein content was detected in carriers of the G/A and A/A genotypes. Carrying the A-allele was found to be associated with lower protein concentrations and reduce the risk of hyperproduction by having a protective effect (dominant model). Each copy of a rare allele reduces the risk of increasing neurotrophin concentration (log-additive model).

Keywords: vibration disease, brain-derived neurotrophic factor, *rs6265* single nucleotide polymorphism, *BDNF* gene

Для цитирования: Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., Щепина М.О. Взаимосвязь полиморфизма *RS6265* гена *BDNF* и сывороточной концентрации мозгового нейротрофического фактора у пациентов с вибрационной болезнью. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 5-8. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.01>

Введение. Вибрационная болезнь (ВБ) продолжает оставаться в первых рядах среди профессиональных заболеваний. Клиническая картина ВБ отличается полиморфностью клинических симптомов и включает нарушения нервной, сосудистой, иммунной систем и опорно-двигательного аппарата верхних и нижних конечностей [3, 4]. В этой связи совершенствование методов ранней диагностики заболевания является своевременной и актуальной задачей.

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) относится к универсальным, ключевым белкам нервной системы, который принимает участие во многих жизненно важных процессах адаптации нейронов и регуляции их

внутренней возбудимости. Универсальность BDNF подчеркивается его вкладом в целый ряд адаптивных реакций нейронов, включающих долгосрочное потенцирование и депрессию, некоторые формы краткосрочной синаптической пластичности, а также гомеостатическую регуляцию внутренней возбудимости нейронов. Известно, что многие стрессовые и вредные условия связаны со снижением экспрессии BDNF в ЦНС и увеличением количества свободных радикалов [18]. Необходимо отметить, что у пациентов с ВБ содержание BDNF изменяется в зависимости от степени выраженности патологического процесса. Нарастание концентрации нейротрофина параллельно усугублению тяжести течения патологического процесса свидетельствует о прогрессировании заболевания [1].

В последние десятилетия целый ряд исследований подчеркивает вклад полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* в нарушение посттранскрипционного процессинга и секреции BDNF [7, 9, 15]. Данная мутация приводит к замене валина (Val) на метионин (Met) в 66-м кодоне области, кодирующей про-домен.

Считается, что мутация нарушает функцию и распределение белка, прерывая его сворачивание, димеризацию и внутриклеточную транспортировку, а также препятствует зависимому от активности высвобождению BDNF [11]. У носителей аллеля A нарушено взаимодействие между BDNF и сортином, что в последствии приводит к дефициту зрелой формы белка. Также данный аллель способен влиять на межклеточный транспорт и секрецию нейротрофина, образуя гомо- и гетеродимеры, которые менее эффективно сортируются и секретируются из нейронов [8]. Как следствие, носительство минорного аллеля ассоциируется со снижением синаптической пластичности, ухудшением памяти и способности к обучению, повышенной восприимчивостью к нейродегенеративным и психическим заболеваниям [16].

В то же время в литературе отсутствуют сведения о влиянии однонуклеотидного полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* на сывороточную концентрацию нейротрофина у лиц с ВБ. Настоящее исследование является актуальным в связи с тем, что механизмы генетической регуляции продукции BDNF

Восточно-Сибирский ин-т медико-экологических исследований (ВСИМЭИ), 665827, г. Ангарск, 12 «А» микрорайон, д. 3: **БОДИЕНКОВА Галина Михайловна** – д.м.н., проф., зав. лаб., автор для корреспонденции, immun11@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0428-3063>, **БОКЛАЖЕНКО Елена Валерьевна** – с.н.с., immun11@ya.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2025-8303>, **ЩЕПИНА Мария Олеговна** – м.н.с., immun11@ya.ru.

исследованы недостаточно. Все это в дальнейшем предоставит возможность выявлять лиц повышенного риска развития нарушений в нервной системе у работающих с ВБ.

Цель исследования – выявление влияния полиморфизма rs6265 гена *BDNF* на уровень нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови пациентов с ВБ.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 100 мужчин с ВБ (средний возраст $51,56 \pm 0,67$ года, средний стаж работы в условиях воздействия вибрации $25,11 \pm 0,74$ года), проходивших обследование в клинике Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований в 2023 г. Диагноз профессионального заболевания установлен профпатологами в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра. Профессии лиц с ВБ представлены сборщиками-клепальщиками, слесарями-сборщиками, проходчиками, водителями большегрузов, крановщиками, трактористами, машинистами экскаваторов и бульдозеров. Критериями включения в исследование служили наличие установленного во время работы диагноза ВБ, отсутствие коморбидной патологии. Критериями исключения являлись сопутствующие острые и хронические заболевания. В группу сравнения вошли 40 условно здоровых мужчин $53,15 \pm 1,87$ года (по данным комплексного обследования), не контактировавших с вредными производственными факторами. Все лица, принимавшие участие в исследовании, русские, проживающие на территории Иркутской области. Данные об этнической принадлежности получали с помощью специально разработанной анкеты.

Забор крови проводили в утренние часы натощак, для иммуноферментного анализа – в пробирки Improvacuter с SiO_2 («Improve Medical», Китай), а для молекулярно-генетических исследований – пробирки Improvacuter с антикоагулянтом $\text{K}_3\text{-EDTA}$ («Improve Medical», Китай). Далее ее центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 мин на центрифуге CM-6MT («ELMI», Латвия). Для иммуноферментного анализа отбирали сыворотку, для молекулярно-генетических исследований – клеточную фракцию, далее аликвотировали и хранили образцы при -70°C .

Сывороточные концентрации BDNF определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа («сэндвич»-вариант) с использованием тест-системы «Human Free BDNF

Quantikine ELISA Kit» (кат. № DBD00, «R&D Systems», США) согласно инструкции производителя. Считывание результатов осуществлялось на автоматическом фотометре ELx800 («Bio-Tek Instruments», США).

Для экстракции ДНК использовали набор реагентов «ДНК-Экстран-1» (кат. № EX-509-100, ООО «Синтол», Россия) согласно методике производителя. Типирование полиморфного локуса rs6265 гена *BDNF* осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции с детекцией результатов на амплификаторе CFX96 («Bio-Rad», США). Для определения генотипов применяли тест-систему (кат. № NP-623-100, ООО «Синтол», Россия). Параметры термического цикла соответствовали инструкции к набору реагентов.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica 10.0 («StatSoft», США). Для описания количественных признаков использовали следующие показатели: среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку среднего (m) – для возраста и стажа работы в условиях воздействия вибрации, медиану (Me) и интерквартильный размах ($Q_{25}\text{--}Q_{75}$) – для концентрации BDNF (пг/мл). Для оценки различий в содержании BDNF между группами применяли U-критерий Манна-Уитни. При анализе частоты встречаемости полиморфного варианта rs6265 гена *BDNF* наблюдаемую частоту генотипа проверяли на соответствие ожидаемой с помощью онлайн-калькулятора (<https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>). Значимость различий в распределении частоты генотипов и аллелей оценивали с использованием точного критерия Фишера ($df=1$). Поиск ассоциаций полиморфизма rs6265 гена *BDNF* с заболеванием, сывороточной концентрацией нейротрофина проводили в онлайн-программе SNPstats (<https://www.snpsstats.net/>). Методом логистической регрессии рассчитывали отношение

шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% CI) по 5 вероятным моделям наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Обнаруженные между группами различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации (с поправками 2000 г.), «Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ №200н от 01.04.2016 г., и подписанным участниками добровольным информированным согласием. Работа одобрена локальным этическим комитетом ВСИ-МЭИ (протокол №5 от 21.03.2023 г.).

Результаты и обсуждение. В ходе оценки частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса rs6265 гена *BDNF* в группе пациентов с ВБ получены следующие значения: G/G (абс. 60) – 60,0%; G/A (абс. 37) – 37,0; A/A (абс. 3) – 3,0; G (абс. 157) – 78,5; A (абс. 43) – 21,5%. В группе сравнения также определена частота встречаемости генотипов и аллелей: G/G (абс. 24) – 60,0%; G/A (абс. 15) – 37,5; A/A (абс. 1) – 2,5; G (абс. 63) – 78,7; A (абс. 17) – 21,3%. В результате анализа распределения частоты генотипов полиморфизма rs6265 гена *BDNF* у пациентов с установленным диагнозом ВБ и контролем на соответствие равновесию Харди-Вайнберга установлено, что частота генотипов соответствовала ожидаемой ($\chi^2=0,65$, $p=0,420$; $\chi^2=0,50$, $p=0,480$ соответственно). Следует отметить, что частота аллелей исследуемого полиморфного локуса гена *BDNF* у лиц с ВБ и группы сравнения сопоставима с данными, полученными для европейской и российской популяций [2, 12]. Статистически значимых различий между сравниваемыми группами в отношении частоты генотипов (G/G

Таблица 1

Сывороточная концентрация BDNF в зависимости от генотипов, Me (Q25–Q75)

Группа	Концентрация BDNF, пг/мл		Уровень значимости p
	G/G	G/A+A/A	
Пациенты с ВБ	395,49 (304,18-977,70)	309,25 (252,09-446,87)	0,008
Группа сравнения	354,14 (347,23-381,31)	234,99 (197,84-267,72)	0,032

Примечание. p – уровень значимости для U-критерия Манна-Уитни, различия значимы при $p < 0,05$.

$p=0,573$; G/A $p=0,552$; A/A $p=0,678$) и аллелей (G, A $p=0,551$) не выявлено. При расчете отношения шансов ассоциации генотипов с заболеванием не установлено.

В результате сопоставления сывороточных концентраций BDNF между группами установлены статистически значимые различия, а именно более высокий уровень нейротрофина зарегистрирован у лиц с ВБ (366,20 (281,89–617,63) пг/мл) относительно значений концентрации белка в группе сравнения (272,89 (234,99–353,14) пг/мл; $p=0,048$).

Уровень BDNF достоверно различался при разделении лиц обеих групп на подгруппы в зависимости от генотипов полиморфного варианта *rs6265* гена *BDNF*. G/A и A/A генотипы были объединены в одну подгруппу для выявления роли минорного аллеля А. В группе пациентов с ВБ наибольший уровень нейротрофического фактора зарегистрирован у лиц с G/G генотипом (395,49 (304,18–977,70) пг/мл), наименьшее содержание белка выявлено у носителей G/A и A/A генотипов (309,25 (252,09–446,87) пг/мл). Концентрация нейротрофина в группе сравнения также различалась в зависимости от генотипов: у индивидов с G/G генотипом она составила 354,14 (347,23–381,31) пг/мл, у лиц с G/A и A/A генотипами – 234,99 (197,84–267,72) пг/мл соответственно (табл. 1).

Учитывая медианное значение показателя BDNF, полученное в группе сравнения, лица с ВБ были поделены на две группы: с низкими и высокими уровнями нейротрофина $<273,0$ и $\geq 273,0$ пг/мл (табл. 2). Согласно результатам проведенного регрессионного анализа, наиболее корректными для полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* моделями наследования являются доминантная и log-аддитивная, т.к. для них характерно наименьшее значение критерия Акаике (AIC=113,4). В ходе анализа взаимосвязей полиморфного варианта гена *BDNF* и содержания нейротрофина в сыворотке крови у пациентов с ВБ обнаружено, что носительство А-аллеля сопряжено с более низкими концентрациями белка и в 4,79 раза снижает риск его гиперпродукции, оказывая протективное действие (OR=4,79; 95% CI 1,87–12,24; $p=0,0007$; доминантная модель). Кроме того, каждая копия редкого аллеля уменьшает риск повышения концентрации нейротрофина (OR=4,0; 95% CI 1,72–9,33; $p=0,0007$; log-аддитивная модель).

Результаты нашего исследования согласуются с данными литературы [14, 17], авторы которых сделали следующие выводы: у гомозиготных или гетерозиготных лиц по аллелю А уровень BDNF в плазме крови ниже по сравнению с носителями нормального G/G генотипа, что можно объяснить нарушением внутриклеточного транс-

порта pro-BDNF, которое приводит к снижению выработки зрелого BDNF в клетках носителей минорного аллеля. Также в работе Gallinat et al. сообщалось, что у здоровых лиц редкий аллель А связан с более низкой концентрацией BDNF в сыворотке крови [10]. G-аллель, связанный с повышенной секрецией BDNF, может быть аллелем риска развития некоторых нейропсихиатрических заболеваний [16]. У пациентов с болезнью Паркинсона максимальный уровень белка встречался у носителей G/G и G/A генотипов полиморфного локуса *rs6265* гена *BDNF*, в то время как минимальная концентрация отмечена у носителей A/A генотипа [5]. Носительство А-аллеля увеличивает риск снижения уровня BDNF почти в 10 раз у пациентов с тиреоидной патологией, наличие G-аллеля, наоборот, препятствует уменьшению его концентрации, однако пониженный уровень нейротрофина в сыворотке крови лиц с гипотиреозом разного генеза наблюдался у носителей всех трех генотипов по сравнению с контрольной группой [6].

В то же время в литературе встречаются противоположные мнения – Terracciano et al., Li et al. установлено, что полиморфный вариант *rs6265* гена *BDNF* не оказывает прямого влияния на уровень BDNF в сыворотке крови [7, 15]. Экспрессия BDNF также может быть снижена в результате посттранскрипционных процессов или эпигене-

Таблица 2

Ассоциации генотипов полиморфизма *rs6265* гена *BDNF* с уровнем BDNF в сыворотке крови пациентов с ВБ

Генетическая модель	Генотип	Пациенты с концентрацией BDNF		OR (95%CI)	p	AIC
		$<273,0$ пг/мл, абс. (%)	$\geq 273,0$ пг/мл, абс. (%)			
Кодоминантная	G/G	10 (34,5)	50 (70,4)	1,00	0,0027	115,1
	G/A	17 (58,6)	20 (28,2)	4,53 (1,74–11,79)		
	A/A	2 (6,9)	1 (1,4)	9,25 (0,76–113,24)		
Доминантная	G/G	10 (34,5)	50 (70,4)	1,00	0,0007	113,4
	G/A–A/A	19 (65,5)	21 (29,6)	4,79 (1,87–12,24)		
Рецессивная	G/G–G/A	27 (93,1)	70 (98,6)	1,00	0,2000	123,2
	A/A	2 (6,9)	1 (1,4)	4,76 (0,41–55,16)		
Сверхдоминантная	G/G–A/A	12 (41,4)	51 (71,8)	1,00	0,0033	116,3
	G/A	17 (58,6)	20 (28,2)	3,87 (1,54–9,74)		
Log-аддитивная	G/G–G/A–A/A	–	–	4,00 (1,72–9,33)	0,0007	113,4

Примечание. В табл. 2 приведены OR (95% CI) – отношение шансов и 95%-ный доверительный интервал; p – показатель статистической значимости; AIC – значение информационного критерия Акаике.

тических механизмов, таких как метилирование ДНК или ацетилирование гистонов [11].

Заключение. Таким образом, полученные результаты позволили констатировать наличие ассоциации полиморфизма rs6265 гена *BDNF* с сывороточной концентрацией этого белка у пациентов с ВБ. У лиц с нормальным генотипом G/G установлен более высокий уровень нейротрофина, в то время как у носителей G/A и A/A генотипов отмечено более низкое содержание BDNF. Результаты регрессионного анализа позволяют заключить, что носительство G-аллеля может препятствовать снижению концентрации BDNF, в то время как носительство A-аллеля снижает риск гиперпродукции нейротрофина. Риск снижения концентрации белка возрастает у носителей A-аллеля в 4,79 раза. Полученные результаты расширяют наши представления о генетических особенностях, которые могут предопределять чувствительность пациентов с ВБ к выработке нейротрофического фактора мозга.

Полученные нами результаты исследования имеют предварительный характер и требуют дальнейшего изучения в связи с низкой частотой встречаемости определенных генотипов и недостаточным количеством обследованных в группах.

Работа выполнена в рамках средств, выделяемых для выполнения государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бодиевкова Г.М., Курчевенко С.И. Роль нейротрофических факторов в формировании вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. 2014. № 4. С. 34–7.
2. Бодиевкова Г.М., Щепина М.О. Исследование аллельного варианта rs6265 гена BDNF у пациентов с вибрационной болезнью // Медицинская генетика. 2024. Т. 23, № 5. С. 15–21. DOI: 10.25557/2073-7998.2024.05.15–21
3. Бодиевкова Г.М., Шчепина М.О. Analysis of the rs6265 polymorphism of the BDNF gene distribution in patients with vibration disease // Medical genetics. 2024. Vol. 23, No. 5. P. 15–21.
3. Вибрационная болезнь: гигиенические и лечебные аспекты / Д.В. Русанова, М.В. Кулешова, Е.В. Катаманова [и др.] // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 12. С. 1180–3.
4. Вибрационная болезнь: гигиенические и медицинские аспекты / Д.В. Русанова, М.В. Кулешова, Е.В. Катаманова [et al.] // Hygiene and sanitation. 2016. Vol. 95, No. 12. P. 1180–3.
4. Сааркоппель Л.М., Кирьяков В.А., Ошкoderов О.А. Роль современных биомаркеров в диагностике вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 2. С. 6–11.
5. Saarkoppel L.M., Kiryakov V.A., Oshkoderov O.A. Role of contemporary biomarkers in vibration disease diagnosis // Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2017. No. 2. P. 6–10.
5. Связь полиморфизма rs6265 гена BDNF с уровнем сывороточного нейротрофического фактора у пациентов с болезнью Паркинсона / М.А. Никитина, Е.Ю. Брагина, М.С. Назаренко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024. Т. 124, № 1. С. 114–20. DOI: 10.17116/jnevro202412401114
6. The relationship between the rs6265 polymorphism of the BDNF gene and the level of serum neurotrophic factor in patients with Parkinson's disease / M.A. Nikitina, E. Yu. Bragina, M.S. Nazarenko [et al.] // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2024. Vol. 124, No. 1, P. 114–20.
6. BDNF blood serum linkage with BDNF gene polymorphism (rs6265) in thyroid pathology patients in the West-Ukrainian population / I.I. Kamysheva, L.B. Pavlovych, L.P. Sydorchuk [et al.] // Endocr. Regul. 2021. Vol. 55, No. 4. P. 193–203. DOI: 10.2478/enr-2021-0021
7. Genetics of serum BDNF: meta-analysis of the Val66Met and genome-wide association study / A. Terracciano, M.G. Piras, M. Lobina [et al.] // World J. Biol. Psychiatry. 2013. Vol. 14, No. 8. P. 583–9. DOI: 10.3109/15622975.2011.616533
8. Impact of genetic variant BDNF (rs6265) on brain structure and function / Z.Y. Chen, K. Bath, B. McEwen [et al.] // Novartis Found. Symp. 2008. Vol. 289. P. 180–8. DOI: 10.1002/9780470751251.ch14
9. In silico analysis of the Val66Met mutation in BDNF protein: implications for psychological stress / M.A. Shan, M.U. Khan, W. Ishtiaq [et al.] // AMB Express. 2024. Vol. 14(1). P. 11. DOI: 10.1186/s13568-024-01664-w
10. Met carriers of BDNF Val66Met genotype show increased N-acetylaspartate concentration in the anterior cingulate cortex / J. Gallinat, F. Schubert, R. Bruhl [et al.] // Neuroimage. 2010. Vol. 49. P. 767–71. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.018
11. Notaras M., van den Buuse M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): novel insights into regulation and genetic variation // Neuroscientist. 2019. Vol. 25, № 5. P. 434–4. DOI: 10.1177/1073858418810142.
12. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene / T.L. Petryshen, P.C. Sabeti, K.A. Aldinger [et al.] // Mol. Psychiatry. 2010. Vol. 15, № 8. P. 810–5. DOI: 10.1038/mp.2009.24
13. Szarowicz C.A., Steece-Collier K., Caulfield M.E. New frontiers in neurodegeneration and regeneration associated with brain-derived neurotrophic factor and the rs6265 single nucleotide polymorphism // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol. 23, № 14, art. no. 8011. DOI: 10.3390/ijms23148011
14. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function / M.F. Egan, M. Kojima, J.H. Callicott [et al.] // Cell. 2003. Vol. 112. P. 257–69. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7
15. The genetics of circulating BDNF: towards understanding the role of BDNF in brain structure and function in middle and old ages / S. Li, G. Weinstein, H. Zare [et al.] // Brain Commun. 2020. Vol. 2(2). fcaa176. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa176
16. Tsai S.J. Critical issues in BDNF Val66Met genetic studies of neuropsychiatric disorders // Front. Mol. Neurosci. 2018. Vol. 11. 156. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00156
17. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons / Z.Y. Chen, P.D. Patel, G. Sant [et al.] // J. Neurosci. 2004. Vol. 24. P. 4401–11. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004
18. Xiao J. Thirty years of BDNF study in central myelination: from biology to therapy // J. Neurochem. 2023. Vol. 167, № 3. P. 321–6. DOI: 10.1111/jnc.15968

Е.А. Винокурова, Р.Р. Тлашадзе, Е.В. Коломиец,
Л.А. Попкова, Е.Г. Скрыбин, Е.А. Лапшина

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.02

УДК 618.3-008.6

ИНТРАНАТАЛЬНАЯ ГИПОКСИЯ ПЛОДА: ПОИСК МАТЕРИНСКИХ ПРЕДИКТОРОВ ПАТОЛОГИИ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации женщин, родоразрешенных в доношенном сроке беременности в акушерском стационаре второго уровня, с целью изучения прекоцепционных факторов риска при интранатальной гипоксии (дистрессе) плода (ИГП). Родильницы группы с ИГП были моложе женщин контрольной группы. В акушерско-гинекологическом анамнезе у пациенток группы с ИГП с большей частотой отмечались первородящие женщины (61%) с большим количеством предыдущих беременностей (2,59). В этой группе в 2,4 раза чаще выявлялась гинекологическая патология в анамнезе с достоверным преобладанием в структуре воспалительных заболеваний шейки матки, миомы матки, полипа эндометрия; соматическая патология, статистически значимо чаще диагностированная у беременных с гипоксией плода, включала: заболевания органов дыхания, нейрциркуляторную дистонию, ожирение и избыточную массу тела, субклинический гипотиреоз. Миопия с детского возраста в 2,24 раза чаще установлена как сопутствующий диагноз у родильниц с ИГП. В группе с ИГП никотинзависимых беременных было статистически значимо больше. Полученные нами данные согласуются с отечественными и зарубежными исследованиями и свидетельствуют о том, что необходимо дальнейшее систематическое изучение прекоцепционных материнских прогностических факторов дистресса плода в родах для разработки превентивных прегравидарных программ.

Ключевые слова: доношенная беременность, интранатальная гипоксия плода, дистресс плода, прекоцепционные факторы риска.

A retrospective analysis of the medical records of women who gave birth at full term in a second-level obstetric hospital was carried out in order to study the characteristics of maternal preconception prognostic factors of fetal distress and the outcome of childbirth with intrapartum fetal hypoxia (IHF, distress). Postpartum women of group 2 (with IGP) were younger than women of group 1 (28.22 ± 5.56 years and 30.25 ± 4.94 years, respectively, $p = 0,01$). In the obstetric and gynecological history of patients in group 2, primiparous women were more often noted (61%) with a large number of previous pregnancies (2.59). Gynecological pathology in the anamnesis was 2.4 times more likely to be detected in patients of group 2 with a significant predominance in the structure of inflammatory diseases of the cervix, uterine fibroids, endometrial polyp, and polycystic ovary syndrome. Myopia from childhood is 2.24 times more likely to be established as a concomitant diagnosis in group 2 postpartum women. In the main group, there were significantly more nicotine-dependent pregnant women (7.78%). Our data are consistent with domestic and foreign studies and indicate that further systematic study of maternal prognostic factors of fetal distress during childbirth is necessary to develop preventive pregravid programs.

Keywords: full term pregnancy, fetal hypoxia, fetal distress, preconception risk factors.

Для цитирования: Винокурова Е.А., Тлашадзе Р.Р., Коломиец Е.В., Попкова Л.А., Скрыбин Е.Г., Лапшина Е.А. Интранатальная гипоксия плода: поиск материнских предикторов патологии. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 9-12. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.02>

ВИНОКУРОВА Елена Александровна

– д.м.н., проф. Института материнства и детства Тюменского гос. мед. университета, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, vinokurovaelena@mail.ru, orcid.org/0000-0002-6779-7566; **ТЛАШАДЗЕ Русудан Романовна** – зам. гл. врача ГБУЗ ТО «Родильный дом № 3», 625032, г. Тюмень, ул. Баумана, 31, tlashadze-rusudan@yandex.ru, orcid.org/0009-0009-7586-8828; **КОЛОМИЕЦ**

Елизавета Владимировна – студент Тюменского гос. мед. университета, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, kolliza.2002@gmail.com, orcid.org/0000-0002-4819-4188; **ПОПКОВА Людмила Андреевна** – зав. акушерским отделением № 1, врач акушер-гинеколог ГБУЗ ТО «Родильный дом № 3», 625032, г. Тюмень, ул. Баумана, 31, Popkova-ludmila@mail.ru, orcid.org/0009-0006-1434-2855; **СКРЯБИН Евгений Геннадьевич** – д.м.н., проф. Института непрерывного профессионального развития Тюменского гос. мед. университета Минздрава России, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, skryabineg@mail.ru, orcid.org/0000-0002-4128-6127; **ЛАПШИНА Екатерина Андреевна** – ассистент кафедры ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет», 625003, г. Тюмень, ул. Володарского, 6, lapshinae.a@gmail.com, orcid.org/0000-0001-8568-6432.

Введение. Статистические данные Российской Федерации показывают, что страна находится в демографическом кризисе [1]. Медицинская сторона этого вопроса ставит перед врачебным сообществом актуальную задачу: персонализированный подход к ведению каждой беременности, бережное и безопасное родоразрешение. Самая сложная проблема современного акушерства – внутриутробная гипоксия плода (дистресс плода), являющаяся причиной до 40% случаев мертворождений и неонатальной смертности [2, 5, 8]. Развитие острой внутриутробной гипоксии обусловлено нарушением кровоснабжения плода, наиболее частой причиной развития данного состояния во время беременности является преждевременная отслойка плаценты или тромбоз плацентарных сосудов, во время родов – патология сократительной деятельности матки [3, 7]. Результатом перенесенной пе-

ринатальной гипоксии является поражение различных систем органов, в первую очередь, центральной нервной системы, что является не только медицинской, но и социальной проблемой [1, 9, 13].

Многие вопросы, касающиеся причин дистресса плода, являются controversialными. По мнению ряда авторов, эффективность подсчета факторов антенатального риска дистресса плода является низкой, а данные анамнеза, перенесенные инфекционные заболевания являются немодифицируемыми и мало специфичными для развития интранатальной гипоксии плода (ИГП) [4, 9]. Однако количество случаев, включенных в исследования, невелико, одновременно авторы указывают на достоверную частоту ожирения и раннего репродуктивного возраста матерей новорожденных с интранатальной гипоксией плода (ИГП) [4, 10]. Другие исследователи выявили высокую

Таблица 1

Характеристика акушерского анамнеза родильниц, n (%)

Исследуемый критерий	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=167)	P
Первобеременные	1 (2,78%)	91 (54,49%)*	p<0,001
Повторнобеременные / количество беременностей в анамнезе (M±SD)	35 (97,22%) / 1,97±0,92	76 (45,51%)* / 2,59±1,82*	p<0,001
- 1 / 2 беременность	14 (38,89%) / 9 (25,00%)	30 (17,96%)* / 16 (9,58%)*	p=0,01 / p=0,03
- 3 / 4 беременности	11 (30,56%) / 1 (2,78%)	9 (5,39%)* / 8 (4,79%)	p=0,002 / p=0,27
- 5 / 6 беременности	0 (0%) / 0 (0%)	6 (3,59%)* / 4 (2,40%)*	p=0,007 / p=0,02
- 7 / 8 беременности	0 (0%) / 0 (0%)	2 (4,19%) / 1 (0,60%)	p=0,08 / p=1,16
Первородящие	5 (13,89%)	102 (61,08%)*	p<0,001
Повторнородящие	31 (86,11%)	65 (38,92%)*	p<0,001
- количество родов в анамнезе (M±SD)	1,69±0,78	1,75±1,03	
- 1 / 2 роды	13 (36,11%) / 13 (36,11%)	36 (21,56%)* / 16 (9,58%)*	p=0,04 / p=0,002
- 3 / 4 и более роды	5 (13,89%) / 0 (0%)	7 (4,19%)* / 6 (3,79%)	p=0,04 / p=0,06
Отягощенный акушерский анамнез:			
медицинский аборт / число абортов в анамнезе (M±SD)	6 (16,67%) / 1,17±0,41	33 (19,76%) / 1,82±1,29	p=0,33
самопроизвольный выкидыш	3 (8,34%)	14 (8,38%)	p=0,49
регрессирующая беременность	2 (5,56%)	9 (5,38%)	p=0,37
внематочная беременность	2 (5,56%)	4 (2,39%)	p=0,18

Примечание. В табл. 1-3 * - p < 0,05 при сравнении 1-й и 2-й группы.

частоту отягощенного соматического и акушерско-гинекологического анамнеза при ИГП [3, 5, 6, 14]. Для объяснения этих противоречий требуются дополнительные исследования. На сегодняшний день нет опубликованных систематических данных по беременным низкого и среднего риска по перинатальной и материнской смертности, в которых анализируются пре-концепционные факторы риска ИГП в доношенном сроке.

Целью нашего исследования была оценка причин интранатальной гипоксии плода при доношенной беременности в акушерском стационаре второго уровня по возможности оказания медицинской помощи при анализе пре-концепционных факторов риска.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 203 женщин, родоразрешенных в акушерском стационаре второй группы (уровня) по возможности оказания медицинской помощи (ГБУЗ ТО «Родильный дом № 3» г. Тюмени). В зависимости от наличия интранатальной гипоксии (дистресса) плода родильницы были разделены на 2 группы: 1-я группа (контрольная) – 36 женщин (17,73%) без внутриутробной гипоксии плода в родах (средний срок беременности на момент родов – 39,4 недели), 2-я группа (основная) – 167 беременных (82,27%) с диагнозом: Роды и родоразрешение, осложнившиеся стрессом плода [дистресс], (О68 (гипоксия плода в родах) – код Международной ста-

тистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра) (средний срок 40,4 недели). Участницы 1-й группы были отобраны методом систематической случайной выборки. Тип исследования: сплошной поперечный срез всех родильниц (167) с диагнозом: О68 Роды и родоразрешение, осложнившиеся стрессом плода [дистресс], за 2021 г. (всего родов – 3482 случая, частота данной патологии за этот период составила 4,8%). За период исследования перинатальных смертей в обеих группах не было. Критерии включения в основную группу: наличие медицинской документации о диспансерном наблюдении по беременности в женской консультации (обменная карта беременной, роженицы и родильницы

Таблица 2

Характеристика перенесенной гинекологической патологии родильниц, n (%)

Исследуемый критерий	1-я группа (n=36)	2-я группа (n=167)	P
Вагинит / цервицит	2 (5,56%) / 5 (13,89%)	22 (13,17%) / 46 (27,54%)*	p=0,05 / p=0,02
Полип эндометрия / миома матки	0 (0%) / 0 (0%)	4 (2,40%)* / 15 (8,98%)*	p=0,02 / p<0,001
Синдром поликистозных яичников	0 (0%)	7 (4,19%)*	p<0,001

Таблица 3

Характеристика соматической патологии родильниц, n (%)

Соматическая патология	1-я группа (n = 36)	2-я группа (n = 167)	P
Патология органов дыхания	1 (2,78%)	36 (21,4%)*	p<0,001
Нейроциркуляторная дистония	2 (5,56%)	35 (20,96%)*	p=0,001
Ожирение и избыточная масса тела	0 (0%)	31 (18,56%)*	p<0,001
Гипотиреоз субклинический	0 (0%)	23 (13,77%)*	p<0,001
Миопия	5 (13,89%)	52 (31,14%)*	p=0,007
Патология почек, мочеточников, мочевого пузыря	0 (0%)	20 (11,98%)*	p<0,001
Заболевания опорно-двигательной системы	0 (0%)	9 (5,39%)*	p=0,001
Нарушения проводимости (тахикардии, аритмии)	0 (0%)	5 (2,99%)*	p=0,01
Артериальная гипертензия эссенциальная	0 (0%)	3 (1,80%)*	p=0,04
Хронические вирусные заболевания (ВИЧ и / или гепатит)	0 (0%)	7 (4,19%)*	p=0,004
Никотинзависимые / Наркозависимые	0 (0%) / 0 (0%)	13 (7,78%)* / 1 (0,60%)	p=0,0001 / p=0,16

(форма N 113/у-20)) и истории родов (медицинская карта беременной, роженицы и родильницы, получающей медицинскую помощь в стационарных условиях (форма N 096/1у-20)). Критерии не включения в обе группы: многоплодная беременность.

Статистическую обработку полученных результатов исследования выполнили с помощью пакетов программ: Microsoft Excel 2010, SPSS 25.0. Статистический анализ включал одномерный анализ с t-критерием Стьюдента и точный критерий Фишера, значение $p < 0,05$ считалось значимым.

Результаты и обсуждение. При анализе возраста родильниц был выявлен статистически значимо более молодой возраст у пациенток 2-й группы (с ИГП) – $28,16 \pm 5,52$ года. Женщины, роды которых протекали без ИГП (контрольная группа), в среднем были старше на 2 года ($30,25 \pm 4,94$ года, $p = 0,01$) и имели роды в анамнезе в 2,2 раза чаще. При изучении социальных особенностей родильниц обеих групп статистических отличий не выявлено: большее количество женщин были трудоустроены (1-я группа – 66,67%, 2-я группа – 67,07%) и являлись городскими жительницами (69,44 и 77,84% соответственно). Количество первобеременных женщин во 2-й группе (пациентки с ИГП) в 19,6 раза больше, чем у родильниц без ИГП ($p < 0,001$). Также во 2-й группе в анамнезе зарегистрировано на 31,47% большее число беременностей, в сравнении с 1-й группой (родильницы без ИГП) ($p < 0,001$). Доля первородящих женщин во 2-й группе была статистически значимо больше в 4,7 раза (табл. 1). Интранатальная гипоксия при доношенной беременности чаще возникала у родильниц более молодых и в большинстве наблюдений первобере-

менных, что неоднократно отмечено в различных исследованиях, включая анализы последствий асфиксии плода тяжелой степени и долгосрочными неврологическими нарушениями у детей [4, 10, 14].

Гинекологическая патология в анамнезе в 2,4 раза чаще выявлялась у родильниц 2-й группы с достоверным преобладанием в структуре воспалительных заболеваний шейки матки, миомы матки, полипа эндометрия, синдрома поликистозных яичников. Другие гинекологические заболевания не отличались по частоте. Бесплодие отмечено у 3 пациенток основной группы ($p = 0,04$), вспомогательные репродуктивные технологии у пациенток обеих групп не применялись.

Важным фактом, с нашей точки зрения, является большое число первородящих женщин с ИГП (2-я группа), которое в 4,7 раза выше, чем в 1-й группе, с одновременно высокими показателями, отражающими отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: повторнородимые с отсрочкой родов в анамнезе (61,08%), имевшие медицинские аборт, воспалительные заболевания шейки матки, миома матки, полип эндометрия, синдром поликистозных яичников. Многие авторы, ранее занимавшиеся поиском факторов риска дистресса плода и гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных, связывали отсутствие родов в анамнезе и повышенную частоту плацентарных нарушений, формирующихся на фоне ранее существовавшей гинекологической патологии и искусственных прерываний беременности в анамнезе [4, 6, 10, 12, 14].

При анализе хронической экстрагенитальной патологии (табл. 3) выявлено, что у пациенток 2-й группы

статистически значимо чаще, чем в контрольной группе, диагностированы заболевания органов дыхания (21,4%), нейроциркуляторная дистония (20,96%), ожирение и избыточная масса тела (18,56%), субклинический гипотиреоз (13,77%). Данные экстрагенитальные заболевания отличаются от среднепопуляционных и могут быть обусловлены проживанием женщин в условиях резко континентального климата и йоддефицитной зоны средней степени (юг Западной Сибири) [11]. Влияние никотинзависимости неоспоримо на развитие заболеваний органов дыхания (курение в анамнезе отметили 7,7% женщин 2-й группы), поэтому у родильниц с ИГП в 8,6 раза чаще диагностирована данная патология. Такие заболевания, как аллергические, анемия, варикозное расширение вен нижних конечностей, патология печени, желудка и кишечника не имели статистически значимых отличий в изучаемых группах.

У пациенток 2-й группы в анамнезе статистически значимо чаще указаны хронические заболевания органов дыхания (в 8,6 раза), миопия (2,24 раза), заболевания опорно-двигательной системы (на 5,39%), что не описано в данных литературы. Предсказуемыми факторами риска выявлены: никотинзависимость у женщин 2-й группы (7,78%, $p = 0,0001$) и хронические вирусные заболевания (ВИЧ/гепатит) (4,19%, $p = 0,004$) [3-5, 9]. В исследовании, изучавшем группу асфиксии плода в родах при сроках беременности 27 – 39 недель, доля курящих женщин была ещё выше 18% [5].

Таким образом, подробный материнский анамнез имеет важное значение и может стать путем к профилактическим стратегиям дистресса плода в будущем.

Заключение. Анализируя вышеизложенное, мы пришли к следующим выводам. У женщин, роды которых осложнились интранатальной гипоксией плода: 1) в акушерско-гинекологическом анамнезе с большей частотой отмечались первородящие женщины (61%) с большим количеством предыдущих беременностей (2,59); 2) гинекологическая патология в анамнезе в 2,4 раза чаще выявлялась у рожениц 2-й группы с достоверным преобладанием в структуре воспалительных заболеваний шейки матки, миомы матки, полипа эндометрия; 3) соматическая патология наиболее часто представлена заболеваниями органов дыхания (21,4%), нейроциркуляторной дистонией (20,96%), ожирением и избыточной массой тела (18,56%), субклиническим гипотиреозом (13,77%). Миопия с детского возраста в 2,24 раза чаще установлена как сопутствующий диагноз у рожениц 2-й группы; 4) в основной группе никотинзависимых беременных было статистически значимо больше (7,78%).

К потенциально модифицируемым прекоцепционным факторам риска относят медицинские аборт, хронические воспалительные заболевания гениталий, заболевания легких и воздухоносных путей, ожирение и избыточную массу тела, заболевания щитовидной железы, курение матери. Полученные нами данные согласуются с отечественными и зарубежными исследованиями и свидетельствуют о том, что необходимо дальнейшее систематическое изучение прекоцепционных материнских прогностических факторов дистресса плода в родах

для разработки превентивных прегра-видарных программ.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. М.: Росстат, 2023. 179 с. Healthcare in Russia. 2023: Statistical Digest. M.: Rosstat, 2023. 179 p.
2. Медведева И.Н., Давыдова А.В. Оптимальный выбор диагностики гипоксии плода в родах // Российский вестник акушера-гинеколога. 2021. 21(4). С. 54-60. <https://doi.org/10.17116/rosakush20212104154>
3. Оценка факторов риска развития дистресса плода в родах / А.В. Казакова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. 2024. 19(2). С. 62-68. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2024-2-62-68>
4. Приходько А.М. Современные технологии оценки состояния плода в родах. Прогнозирование гипоксии плода и исхода для новорожденного: специальность 3.1.4. – «Акушерство и гинекология»: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2022. 41 с.
5. Факторы риска развития асфиксии при рождении / Т.Е. Таранушенко [и др.] // Медицинский совет. 2022. 16(19). С. 21-28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-21-28>
6. Risk factors for the development of asphyxia at birth. Taranushenko T.E., [et al.] Medical advice. 2022;16(19):21-28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-21-28>
7. Aslam S, Strickland T, Molloy EJ. Neonatal Encephalopathy: Need for Recognition of Multiple Etiologies for Optimal Management. Front Pediatr. 2019 Apr 16;7:142. doi: 10.3389/fped.2019.00142.
8. Fetal monitoring technologies for the detection of intrapartum hypoxia - challenges and opportunities. Hussain NM, [et al.] Biomed Phys Eng Express. 2024;10(2):10.1088/2057-1976/ad17a6. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/ad17a6>
9. Liljestrom L, Wikstrom AK, Jonsson M. Obstetric emergencies as antecedents to neonatal hypoxic ischemic encephalopathy, does parity matter? Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Nov;97(11):1396-1404. doi: 10.1111/aogs.13423.
10. Is perinatal asphyxia predictable? Locatelli A, Lambicchi L, Incerti M, [et al.] BMC Pregnancy Childbirth. 2020 Mar 30;20(1):186. doi: 10.1186/s12884-020-02876-1.
11. Makarova O., Suplotova L. Monitoring iodine deficiency in Western Siberia. Thyroid. 2019. Vol. 29, suppl. 1. P. 75. DOI: 10.1089/thy.2019.29085.abstracts
12. Meconium Aspiration Syndrome: A Narrative Review. Monfredini C, Cavallini F, Villani PE, [et al.]. Children (Basel). 2021 Mar 17;8(3):230. doi: 10.3390/children8030230.
13. Growth and developmental outcomes of infants with hypoxic ischemic encephalopathy. Park J, Park SH, Kim C, [et al.]. Sci Rep. 2023 Dec 28;13(1):23100. doi: 10.1038/s41598-023-50187-0
14. The incidence and risk factors of meconium amniotic fluid in singleton pregnancies: an experience of a tertiary hospital in Iran. Shekari M, Jahromi MS, Ranjbar A, [et al.]. BMC Pregnancy Childbirth. 2022 Dec 12;22(1):930. doi: 10.1186/s12884-022-05285-8.

М.Ю. Графская, Е.В. Вереникина, А.Ю. Максимов,
А.А. Демидова, Н.В. Карасенко, М.В. Ермилова

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.03

УДК 618.14-006.6+613.24

ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ У ЖЕНЩИН С ФАКТОРАМИ РИСКА

В статье разработаны этапы раннего выявления рака тела матки у больных на фоне морбидного ожирения. Доказано, что генетическое исследование на онкогенные мутации соскобов эндоцервикального канала при отрицательном цитологическом заключении в отношении рака шейки матки эффективно для последующего скрининга рака тела матки. Диагностическая чувствительность мутационного скрининга на рак тела матки при исследовании соскобов эндоцервикального канала повышается при морбидном ожирении. При выявлении онкогенных мутаций в образцах из эндоцервикального канала следующим этапом рекомендовано проводить цитологическое исследование биоптатов эндометрия с отбором проб с помощью щеточной браш-технологии.

Ключевые слова: рак тела матки, морбидное ожирение, онкогенные мутации, жидкостная цитология, биопсия эндометрия.

The article describes the stages of early detection of uterine body cancer in patients with morbid obesity. It has been proven that genetic testing for oncogenic mutations of endocervical canal scrapings with a negative cytological conclusion regarding cervical cancer is effective for subsequent screening of uterine body cancer. In morbid obesity, the diagnostic sensitivity of mutation screening for uterine body cancer increases when examining endocervical canal scrapings. When oncogenic mutations are detected in samples from the endocervical canal, the next step is recommended to conduct a cytological examination of endometrial biopsies with sampling using brush technology.

Keywords: uterine body cancer, morbid obesity, oncogenic mutations, liquid cytology, endometrial biopsy.

Для цитирования: Графская М.Ю., Вереникина Е.В., Максимов А.Ю., Демидова А.А., Карасенко Н.В., Ермилова М.В. Оптимизация раннего выявления рака тела матки у женщин с факторами риска. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 13-16. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.03>

Введение. Среди онкогинекологических заболеваний рак тела матки является самым распространённым в странах с высоким уровнем экономического развития и вторым по распространённости во всем мире [5]. При этом существует устойчивая тенденция постоянного роста распространенности рака тела матки в мире,

несмотря на совершенствование профилактической и диагностической систем по своевременному выявлению опухолевой патологии эндометрия [6].

Ожирение является общепризнанным фактором риска рака тела матки. Сопряжение между ожирением и раком тела матки является наиболее тесным по сравнению со злокачественными заболеваниями другой локализации [2]. По итогам метаанализа тридцати рандомизированных проспективных исследований, каждое увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м² связано с повышением риска развития рака тела матки на 54% с 95%-ным доверительным интервалом от 47 до 61% [7]. Учитывая, что распространенность ожирения среди женщин растет с каждым годом повсеместно во всех странах, разработка эффективной тактики раннего выявления рака тела матки у женщин с повышенной массой тела является актуальной задачей. При морбидном ожирении с превышением ИМТ более 40 кг/м² женщины, ввиду психологических проблем, плохо мотивированы в отношении регулярного посещения гинекологов, что сказывается на выявлении более запущенных форм рака тела матки при первичной диагностике онкологического заболевания [1]. Кроме того, при морбидном ожирении риск смерти больных ра-

ком тела матки возрастает в 6 раз [9]. Следовательно, разработка способов ранней диагностики рака тела матки у женщин на фоне морбидного ожирения направлена на решение важной социально-медицинской задачи.

Соскоб эпителия шейки матки и эндоцервикального канала при жидкостной цитологии традиционно используется для диагностики рака шейки матки. Между тем в последнее десятилетие биологический материал, полученный при выполнении теста по Папаниколау, в случае отрицательного результата в отношении рака шейки матки используется для диагностики рака тела матки или яичников [4]. При этом в эндоцервикальных соскобах определяют концентрацию ДНК циркулирующих опухолевых клеток, онкогенные мутации, проводят масс-спектрометрический анализ белкового профиля [4, 8]. Основанием для дополнительного поиска явились результаты цитологических, гистологических и молекулярно-генетических исследований, подтверждающие, что при раке эндометрия или яичников в шеечном канале матки концентрируются циркулирующие раковые клетки из опухолей иной локализации [3].

Поскольку тест Папаниколау при гинекологических осмотрах проводится гораздо чаще, чем аспирацион-

Национальный медицин. исслед. центр онкологии Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63: **ГРАФСКОЯ Мария Юрьевна** – к.м.н., докторант, ORCID: 0009-0005-8204-705X, mariagrafskaja@ya.ru; **ВЕРЕНИКИНА Екатерина Владимировна** – д.м.н., зав. отд., ORCID: 0000-0002-1084-5176, ekat.veren@yandex.ru; **МАКСИМОВ Алексей Юрьевич** – д.м.н., проф., зам. ген. директора, ORCID: 0000-0002-1397-837X, rnioi@list.ru. Ростовский гос. медицин. ун-т Минздрава России, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29: **ДЕМИДОВА Александра Александровна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0003-3545-9359, ответственная за переписку, alald@inbox.ru; **КАРАСЕНКО Наталья Васильевна** – к.ф.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-7415-9546, karasenko64@mail.ru. Первый Московский гос. медицин. ун-т им. И.М. Сеченова, 119048, г. Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2: **ЕРМИЛОВА Мария Викторовна** – врач, ORCID: 0009-0006-7638-3097, mariaermilova@ya.ru.

ная биопсия эндометрия, а при жидкостной цитологии стабилизирующие растворы не разрушают клетки и консервируют их, то стандартная методика может иметь потенциал гораздо шире, чем традиционный формат ее использования. Расширение диагностических задач при использовании одного биологического субстрата особенно важно для контингента пациентов, спровоцированных в отношении рака тела матки фактором риска в виде морбидного ожирения, испытывающих психологические препятствия для частых и тщательных обследований у гинекологов.

В связи с вышеизложенным, **цель работы** - разработать этапный комплексный диагностический алгоритм для раннего выявления рака тела матки у больных на фоне морбидного ожирения.

Материалы и методы исследования. В работу включены результаты обследования 378 пациенток основной группы с верифицированным раком тела матки, которых разделили в зависимости от наличия морбидного ожирения на две подгруппы. В 1-ю подгруппу были включены 103 женщины с морбидным ожирением (ИМТ более 40 кг/м²), во 2-ю - 275 пациенток без ожирения (ИМТ от 18,5 до 30 кг/м²). Рак тела матки верифицировали по результатам прицельного выскабливания стенок матки с последующим гистологическим исследованием образцов. В контрольную группу включили 226 женщин сходного возраста, но без онкологической патологии по итогам профилактических осмотров при диспансерном обследовании. 1-ю контрольную подгруппу составили 47 женщин с морбидным ожирением и 2-ю - 179 пациенток без ожирения.

Критерии включения пациенток в основную группу были следующие: впервые диагностированный рак тела матки, эндометриальный гистологический тип, забор диагностического материала из эндоцервикального канала и проведение биопсии эндометрия до начала специфического противоопухолевого лечения, ИМТ в диапазоне 18,5-30 кг/м² и более 40 кг/м², письменное информированное согласие на включение в исследование.

Критерии исключения: ИМТ в диапазоне 30-40 кг/м², рак шейки матки, инфицирование вирусом папилломы человека по результатам исследования соскобов с шейки матки, опухоли иной локализации по отношению к телу матки, декомпенсация соматических заболеваний.

При проведении исследования соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, получено одобрение Локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ.

Возраст женщин в 1-й основной группе составил 59,7±0,85 года (диапазон от 32 до 79 лет), 2-й основной - 62,3±0,49 (диапазон от 29 до 84), в 1-й контрольной группе - 58,6±0,66 (диапазон от 33 до 76) и 2-й контрольной группе - 59,4±1,12 года (диапазон 37-78 лет). Межгрупповые различия в возрасте между группами отсутствовали.

ИМТ в 1-й основной группе соответствовал 41,8±1,71 кг/м², 2-й основной - 24,7±1,92, 1-й контрольной группе - 40,9 ±1,67 и во 2-й контрольной - 22,3±1,38 кг/м². У всех пациенток 1-й основной и 1-й контрольной групп отмечали наличие синдрома инсулинорезистентности.

У женщин основной и контрольной групп образец из эндоцервикального канала получали с помощью браш-щетки из набора Cytoscreen («Hospitex», Италия). Полученный материал стабилизировали специальным раствором Cyto-screen solution, клетки смывали в шейкере, определяли путем нефелометрии плотность клеточной взвеси. С помощью световой микроскопии осуществляли цитологическое исследование окрашенного мазка на стекле. Инфицирование вирусом папилломы человека определяли иммуноцитохимическим методом.

Для отбора проб эндометрия использовали браш-щетку Тао-Brush IUMC («Cook Medical Inc.», США). Предварительно маточным зондом определяли длину полости матки. Устанавливали ограничитель на предполагаемую глубину введения и осторожно через шейку матки вводили щетку в чехле на уровень дна матки. Затем наружную оболочку оттягивали назад, а щетку поворачивали пятикратно на 360° по и против часовой стрелки. Далее наружный чехол вновь возвращали назад на щетку и извлекали устройство отбора из полости матки. Образец тканей эндометрия помещали в стабилизирующий раствор.

Из буфера с образцами тканей эндоцервикального канала и эндометрия, следуя рекомендациям производителя, выделяли ДНК посредством набора для очистки ДНК QiAamp DNA micro («Qiagen»). Определяли количество и качество выделенной ДНК, образцы хранили при температуре -80°C до реализации лабораторного этапа.

Далее оценивали наличие онкогенных мутаций в генах *AKT1*, *APC*, *BRAF*, *CDKN2A*, *CTNNB1*, *EGFR*, *FBXW7*, *FGFR2*, *KRAS*, *MAPK1*, *NRAS*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *POLE*, *PPP2R1A*, *PTEN*, *RNF43* и *TP53* биообразцов эндоцервикса и эндометрия в трех мультиплексных ПЦР с помощью технологии Safe-SeqS (Safe-Sequencing System). При этом посредством 139 пар праймеров амплифицировали сегменты длиной от 110 до 142 п.н. изучаемых генов. Такой подход позволял идентифицировать неперекрывающиеся ампликоны, обнаруживать низкочастотные мутации с присвоением уникального идентификатора каждой молекулы-матрицы. Фрагменты ПЦР с одинаковым уникальным идентификатором считали мутантными, только если в 95% и более содержали идентичную мутацию.

Тест на мутационный скрининг при исследовании образцов, полученных при PAP тесте или Тао тесте, считали положительным, если хоть в одном из генов обнаруживали мутацию. Кроме того, учитывали результаты цитологического исследования биологических образцов, полученных при использовании щетки-браш PAP и Тао.

Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы STATISTICA 12.0 («StatSoft», США).

Результаты и обсуждение. У всех пациенток основной и контрольной групп при цитологическом исследовании соскоба из шейки матки и эндоцервикального канала тест в отношении выявления рака шейки матки и инфицирования вирусом папилломы человека был отрицательным. При определении онкогенных мутаций в клетках, сконцентрированных в эндоцервикальном канале, положительные результаты в 1-й основной подгруппе были выявлены в 82,5% случаев (n=85), а во 2-й основной подгруппе в 72,4% (n=199) (табл. 1). Следовательно, у больных с верифицированным раком тела матки в биологических образцах из эндоцервикального канала выявляемость мутаций генов, способствующих развитию опухолей, была высокой. На фоне морбидного ожирения число пациентов, страдающих раком тела матки, с положительным результатом теста Папаниколау на онкогенные мутации было выше (p=0,042) по сравнению с больными при отсутствии ожирения. В контрольных группах здоровых женщин выявление онкогенных мутаций в соскобах эндоцервикального канала независи-

мо от наличия морбидного ожирения было единичным (табл. 1).

Результаты цитологического исследования биоптатов эндометрия позволили выявить рак тела матки в 1-й основной подгруппе в 83,5% случаев (n=86), во 2-й основной подгруппе в 82,2% (n=86) (табл. 2). Межгрупповых различий по итогам цитологического исследования биоптатов эндометрия в зависимости от наличия морбидного ожирения не обнаружено ($p=0,76$). В контрольной группе при цитологическом исследовании биоптатов эндометрия положительные результаты отсутствовали, что свидетельствовало о 100%-ной специфичности теста (табл. 2).

Результаты теста на мутационный скрининг при исследовании биоптатов эндометрия в 1-й основной группе были сходными с итогами цитологического исследования. Во 2-й основной подгруппе результаты генетического исследования позволили получить положительные результаты в отношении выявления рака тела матки дополнительно у 10 женщин по сравнению с цитологическим заключением (табл. 3).

Информативность теста на мутационный скрининг рака тела матки при исследовании образцов эндоцервикального канала и биоптатов эндометрия представлена в табл. 4.

Безусловно, диагностическая точность при выявлении рака тела матки была выше при одновременном проведении цитологического и генетического исследования биоптатов эндометрия (в 1-й и 2-й основных подгруппах 90% и 91,4% соответственно). Однако обращает внимание, что эффективность генетического исследования на онкогенные мутации в образцах эндоцервикального канала в

Таблица 1

Число пациенток с положительными и отрицательными результатами теста на мутационный скрининг рака тела матки при исследовании соскобов эндоцервикального канала в клинических группах

Группа	РАР тест Мутационный скрининг	Основная группа (РТМ)	Контрольная группа (здоровые)
1-я подгруппа (МО)	Положительный	85	4
	Отрицательный	18	43
	Всего	103	47
2-я подгруппа (нет МО)	Положительный	199	7
	Отрицательный	76	172
	Всего	275	179

Примечание. В табл. 1-4: РТМ – рак тела матки, МО – морбидное ожирение, РАР тест – тест Папаниколау.

Таблица 2

Число пациенток с положительными и отрицательными результатами выявления рака тела матки при цитологическом исследовании биоптатов эндометрия в клинических группах

Группа	ТАО тест	Основная группа (РТМ)	Контрольная группа (здоровые)
1-я подгруппа (МО)	Положительный	86	0
	Отрицательный	17	47
	Всего	103	47
2-я подгруппа (нет МО)	Положительный	226	0
	Отрицательный	49	179
	Всего	275	179

Таблица 3

Число пациенток с положительными и отрицательными результатами теста на мутационный скрининг при исследовании биоптатов эндометрия в клинических группах

Группа	ТАО тест Мутационный скрининг	Основная группа (РТМ)	Контрольная группа (здоровые)
1-я подгруппа (МО)	Положительный	88	0
	Отрицательный	15	47
	Всего	103	47
2-я подгруппа (нет МО)	Положительный	236	0
	Отрицательный	39	179
	Всего	275	179

Таблица 4

Информативность мутационного скрининга рака тела матки при исследовании соскобов эндоцервикального канала и биоптатов эндометрия, %

Параметр теста	РАР тест Мутационный скрининг		ТАО тест Мутационный скрининг	
	1-я основная подгруппа (РТМ+МО)	2-я основная подгруппа (РТМ)	1-я основная подгруппа (РТМ+МО)	2-я основная подгруппа (РТМ)
Диагностическая чувствительность	82,5	72,4	85,4	85,8
Диагностическая специфичность	91,5	96,1	100,0	100,0
Диагностическая точность	85,3	81,7	90,0	91,4
AUC	0,870	0,842	0,927	0,929
Положительное предсказательное значение	95,5	96,6	100,0	100,0
Отрицательное предсказательное значение	70,5	69,4	75,8	82,1

Примечание. AUC – площадь под ROC кривой.

отношении выявления рака тела матки имела высокие показатели (в 1-й и 2-й основных подгруппах 85,3% и 81,7% соответственно). Данное обстоятельство позволяет рекомендовать проведение генетического исследования субстрата, полученного при выполнении теста Папаниколау, для выявления рака тела матки. Дополнительный мутационный скрининг после жидкостной цитологии по Папаниколау с использованием соскобов шейки матки особенно важен у женщин, скомпрометированных по факторам риска, включая морбидное ожирение. После выявления онкогенных мутаций в эндоцервикальном соскобе следующим этапом целесообразно провести цитологическое исследование биоптатов эндометрия, полученных с помощью щетки-браш Тао. Дополнительное генетическое исследование биоптатов эндометрия после получения цитологического заключения не повышает диагностической эффективности, поэтому экономически его выполнение не оправдано.

Выводы

1. При морбидном ожирении диагностическая чувствительность мутационного скрининга рака тела матки при исследовании соскобов эндоцервикального канала выше по

сравнению с пациентками без ожирения (82,5% против 72,4%, $p=0,042$), что следует учитывать при организации поэтапного обследования женщин.

2. При отрицательном цитологическом заключении в отношении рака шейки матки у пациенток с морбидным ожирением следующим этапом рекомендовано проведение скрининга рака тела матки путем генетического исследования соскобов эндоцервикального канала на онкогенные мутации.

3. При выявлении онкогенных мутаций в образцах из эндоцервикального канала в качестве дальнейшей ступени диагностики рака тела матки показано проведение цитологического исследования биоптатов эндометрия, отобранных с помощью щеточной браш-технологии.

Разработанный этапный комплексный диагностический алгоритм эффективен для раннего выявления рака тела матки у больных на фоне морбидного ожирения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Adherence to ESGO guidelines and impact on survival in obese patients with endometrial cancer: a multicentric retrospective study / Oua-

ti S. [et al] // Int J Gynecol Cancer. 2023 Dec 4. No 33(12). 1950-1956. doi: 10.1136/ijgc-2023-004642.

2. Association between weight-adjusted-waist index and gynecologic cancers: a population-based study / Fang L. [et al] // Front Nutr. 2024 Sep 13. No 11. 1449643. doi: 10.3389/fnut.2024.1449643.

3. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers / Kinde I. [et al] // Sci. Transl. Med. 2013. No 5. 167ra4.

4. Evaluation of liquid from the Papanicolaou test and other liquid biopsies for the detection of endometrial and ovarian cancers / Wang Y. [et al] // Sci Transl Med. 2018 Mar 21. No 10(433). eaap8793. doi: 10.1126/scitranslmed.aap8793.

5. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / Bray F. [et al] // CA Cancer J Clin. 2018. No 68(6). 394-424. doi: 10.3322/caac.21492.

6. Identifying molecular mediators of the relationship between body mass index and endometrial cancer risk: a Mendelian randomization analysis / Hazelwood E. [et al] // BMC Med. 2022 Apr 19. No 20(1). 125. doi: 10.1186/s12916-022-02322-3.

7. Onstad M.A., Schmandt R.E., Lu K.H. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment // J Clin Oncol. 2016. No 34(35). 4225-4230. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4638

8. Potential value of circulating tumor DNA in gynecological tumors / Liu K. [et al] // Am. J. Transl. Res. 2020. No 12. 3225-3233.

9. The impact of morbid obesity on survival of endometrial cancer / Güzel A.B. [et al] // Turk J Obstet Gynecol. 2020 Sep. No 17(3). 209-214. doi: 10.4274/tjod.galenos.2020.83773.

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.04

УДК: 616-021.3

Научно-исслед. клинич. ин-т педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева (Институт Вельтищева), 125412, Москва, ул. Талдомская, 2: **ГРИЦЕВСКАЯ Дарья Юрьевна** – н.с., ORCID: 0000-0002-4628-5086, gritsevskaya@mail.ru, **ПУТИНЦЕВ Александр Николаевич** – к.т.н., в.н.с., ORCID: 0000-0001-6080-7445, ra@pedklin.ru, **НИКОЛЬСКИЙ Дмитрий Анатольевич** – вед. инженер-программист, ORCID: 0000-0001-7352-7338, nikolsky.d@pedklin.ru, **СЕМЯЧКИНА Алла Николаевна** – д.м.н., гл. н.с., ORCID: 0000-0002-4026-3791, asemyachkina@pedklin.ru, **НИКОЛАЕВА Екатерина Александровна** – д.м.н., гл. н.с.; проф. РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-7146-7220, enikolaeva@pedklin.ru, **ВОИНОВА Виктория Юрьевна** – д.м.н., руковод. отдела; зав. кафедрой МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-8491-0228, vivoivova@yandex.ru; **ШКОЛЬНИКОВА Мария Александровна** – д.м.н., проф., почетный президент ВОО «Ассоциация детских кардиологов России», ORCID: 0000-0002-8656-619X 125412.

Д.Ю. Грицевская, А.Н. Путинцев, Д.А. Никольский, А.Н. Семячкина, Е.А. Николаева, М.А. Школьников, В.Ю. Воинова

СВЯЗЬ ТИПА И ПОЗИЦИИ МУТАЦИИ В ГЕНЕ *FBN1* С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ СИНДРОМА МАРФАНА У ДЕТЕЙ

Впервые на российской когорте детей продемонстрирована связь типа и локализации мутации гена *FBN1* с тяжестью клинических проявлений, а именно: LoF-мутации приводят к большему поражению сердечно-сосудистой и скелетной систем; миссенс-мутации – к большему поражению глаз. Мутации в экзонах 1-10 приводят к наиболее раннему дебюту изменений скелета (деформация стоп и грудной клетки), мутации в экзонах 11-20 – к наиболее раннему появлению эктопии хрусталика при меньшей выраженности долихостеномелии и более редком формировании дилатации аорты. Мутации в экзонах 21-35 сопровождаются наиболее ранней манифестацией деформации позвоночника. Мутации в экзонах 51-66 реже ведут к эктопии хрусталика.

Ключевые слова: ген *FBN1*, миссенс-мутации, мутации LoF (loss of function), дети, синдром Марфана

For the first time in a Russian cohort of children, the association between the type and localization of the *FBN1* gene mutation and the severity of clinical manifestations was demonstrated: LoF mutations lead to greater damage to the cardiovascular and skeletal systems; missense mutations lead to greater damage to the eyes. Mutations in exons 1-10 lead to the earliest onset of skeletal changes (foot and chest deformities), mutations in exons 11-20 – to the earliest appear-

ance of lens ectopia, with less severe dolichostenomelia and less frequent formation of aortic dilatation. Mutations in exons 21-35 are accompanied by the earliest manifestation of spinal deformity. Mutations in exons 51-66 less often lead to lens ectopia.

Keywords: *FBN1* gene, missense mutations, LoF (loss of function) mutations, children, Marfan syndrome

Для цитирования: Грицевская Д.Ю., Путинцев А.Н., Никольский Д.А., Семякина А.Н., Николаева Е.А., Школьников М.А., Воинова В.Ю. Связь типа и позиции мутации в гене *FBN1* с клиническими проявлениями синдрома Марфана у детей. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 16-19. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.04>

Введение. Синдром Марфана (ОМIM # 154700) - наследственное аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани с распространенностью 1:5000 [2] в популяции, в основе которого лежат мутации гена *FBN1*, кодирующего фибриллин-1 - компонент внеклеточного матрикса. Отличительной особенностью синдрома Марфана является выраженная вариабельность клинических проявлений, причины которой недостаточно изучены.

С момента открытия гена *FBN1* в 1991 г. [5] по настоящее время проводятся исследования на лабораторных животных с синдромом Марфана, изучающие влияние типа мутации гена *FBN1* на клинические проявления. На мышиных моделях с LoF (loss of function)-мутациями было доказано выраженное поражение аорты и скелета [8]. У мышей с миссенс-мутациями было выявлено миксоматозное утолщение атриовентрикулярных клапанов сердца [7]. Объяснением вариабельности симптомов у мышей с разными типами мутаций гена *FBN1* послужила в разной степени измененная активность TGF β (трансформирующий фактор роста β) сигнального пути, являющаяся одним из основных патогенетических механизмов развития осложнений при синдроме Марфана [4-6]. На лабораторных животных доказано, что у мышей с LoF-мутациями активность TGF β сигнального пути изменена больше, чем при миссенс-мутациях, что приводит к возникновению вариабельных клинических проявлений.

В последнее десятилетие XXI в. проводились исследования влияния типа и локализации мутации гена *FBN1* на больших группах пациентов с синдромом Марфана различных возрастов. Было подтверждено большее влияние LoF-мутаций на аорту в отличие от миссенс-мутаций [1-3], включая больший средний диаметр корня аорты, более высокий риск ее расслоения или необходимости хирургического вмешательства. Также у пациентов с LoF-мутациями в отличие от пациентов с миссенс-мутациями были выявлены более высокий рост,

более выраженные арахнодактилия и долихостеномелия, большая частота встречаемости деформации грудной клетки и высокого неба [1-3]. При этом пациенты с синдромом Марфана с миссенс-мутациями имели большую частоту эктопии хрусталика [3]. Более того, было доказано, что пациенты с синдромом Марфана с миссенс-мутациями с потерей цистеина в отличие от пациентов с миссенс-мутациями без вовлечения цистеина имели большие размеры аорты и большую частоту арахнодактилии [3].

Помимо типа мутации гена *FBN1* изучалась связь локализации мутации гена *FBN1* и клинической симптоматики при синдроме Марфана. К настоящему времени доказано, что локализация мутации гена *FBN1* в экзонах 24-32 ведет к особенно тяжелым клиническим проявлениям. При этом наличие миссенс-мутации с потерей цистеина в указанных экзонах усугубляет течение заболевания большей частотой оперативных вмешательств на аортальном и митральном клапанах сердца, большей частотой хирургической коррекции органа зрения, более выраженными скелетными деформациями [1-3]. Влияние других локализаций мутаций гена *FBN1* в настоящее время еще не доказано.

Таким образом, изучение влияния типа и позиции мутации гена *FBN1* на тяжесть и спектр клинических проявлений при синдроме Марфана способствует лучшему пониманию патогенеза заболевания и, следовательно, поиску новых мишеней для терапии. Данное исследование дает возможность определить критерии прогноза течения заболевания, что особенно важно у детей. Обоснованное планирование целенаправленного диспансерного наблюдения за больными детьми обеспечивает раннюю диагностику возникающих осложнений и их своевременное лечение.

Целью данного исследования было установить связь типа и локализации мутации гена *FBN1* с тяжестью клинических проявлений синдрома Марфана в российской когорте детей.

Материалы и методы исследования. С октября 2021 г. по декабрь

2023 г. в отдел клинической генетики НИ клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева (Институт Вельтищева) последовательно были госпитализированы 72 ребенка, в возрасте от 0 до 18 лет, с клиническими признаками синдрома Марфана. Все дети были оценены с помощью пересмотренных Гентских критериев [10]. Синдром Марфана подтвержден у 72 детей. Средний возраст в группе составил 12 лет. Включены в исследование 35 девочек и 37 мальчиков.

Родители всех детей, участвующих в исследовании, подписали информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Института Вельтищева (протокол №1 от 31.01.2025).

У всех пациентов был тщательно собран анамнез заболевания, в частности, возраст дебюта поражений систем органов, характерных для синдрома Марфана. Всем детям был проведен физикальный осмотр с подсчетом балла системного поражения соединительной ткани [10]. Согласно Гентским критериям, значение балла ≥ 7 является диагностически значимым и относится к большим Гентским критериям.

Всем детям была проведена трансторакальная эхокардиография с оценкой анатомии сердца и сосудов с подсчетом Z-критерия размеров корня аорты.

Молекулярно-генетическое исследование было проведено всем 72 (100%) детям. Полногеномное секвенирование в лаборатории Evogen, благодаря финансовой поддержке благотворительного фонда «Геном жизни», было проведено $n=25$ (32%) в группе. Полноэкзомное секвенирование проведено $n=10$ (14%) в группе. Исследование панели 166 генов, ответственных за костную патологию, проведено $n=29$ (43%) в лаборатории Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова. Таргетное секвенирование гена *FBN1* – $n=8$ (11%) в группе.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0.

Результаты. В результате молеку-

лярно-генетического исследования у 42 (58%) детей выявлены LoF-мутации, к которым были отнесены крупные делеции, включая полное отсутствие гена *FBN1*, мутации сайтов сплайсинга, мутации со сдвигом рамки считывания, нонсенс-мутации. Миссенс-мутации были выявлены у 30 (42%) детей, среди которых: 14 - с потерей цистеина, 16 - без вовлечения цистеина. В зависимости от локализации мутации гена *FBN1* дети были поделены на 5 групп: 1) дети с мутациями в экзонах 1- 10, всего 11 (15%) детей, из них: с LoF-мутациями 4 (36%), с миссенс-мутациями 7 (64%); 2) дети с мутациями в экзонах 11 - 20, всего 14 (19) детей, из них с LoF мутациями 8 (57), с миссенс-мутациями 6 (43); 3) дети с мутациями в экзонах 21 - 35, всего 10 (14) детей, из них с LoF-мутациями 5 (50), с миссенс-мутациями 5 (50); 4) дети с мутациями в экзонах 36 - 50, всего 18 (25) детей, из них с LoF-мутациями 12 (67), с миссенс-мутациями 6 (33); 5) дети с мутациями в экзонах 51 - 66, всего 19 (26%) детей, из них с LoF-мутациями 13 (68%), с миссенс-мутациями 6 (32%) детей.

Чтобы определить влияние типа и локализации мутации на спектр клинических проявлений у детей с синдромом Марфана, мы сравнили между собой группы 1) детей с LoF- и миссенс-мутациями, 2) детей с миссенс-мутациями с потерей и без потери цистеина, а также 3) группы детей, сформированные по локализации мутации в гене *FBN1*.

Исследование возраста дебюта клинических проявлений при различных мутациях гена *FBN1*

В отношении дебюта клинических признаков было выявлено, что у детей с LoF-мутациями в отличие от детей с миссенс-мутациями значимо раньше начинают проявляться деформации стоп (до 3 лет) ($p=0,027$) (рис. 1, а); дети с миссенс-мутациями с потерей цистеина, в отличие от детей с миссенс-мутациями без вовлечения цистеина, раньше начинают страдать деформацией позвоночника (до 6 лет) ($p=0,023$) (рис. 1, б). У детей с мутациями в экзонах 1-10 раньше остальных проявляются деформации как стоп (до 3 лет) ($p=0,016$) (рис. 1, в), так и грудной клетки (до 5 лет) ($p=0,036$) (рис. 1, г); у детей с мутациями в экзонах 11-20 раньше остальных манифестирует эктопия хрусталика (до 5 лет) ($p=0,034$) (рис. 1, д); при мутациях в экзонах 21-35 раньше остальных выявляется деформация позвоночника (до 6 лет) ($p=0,02$) (рис. 1, е).

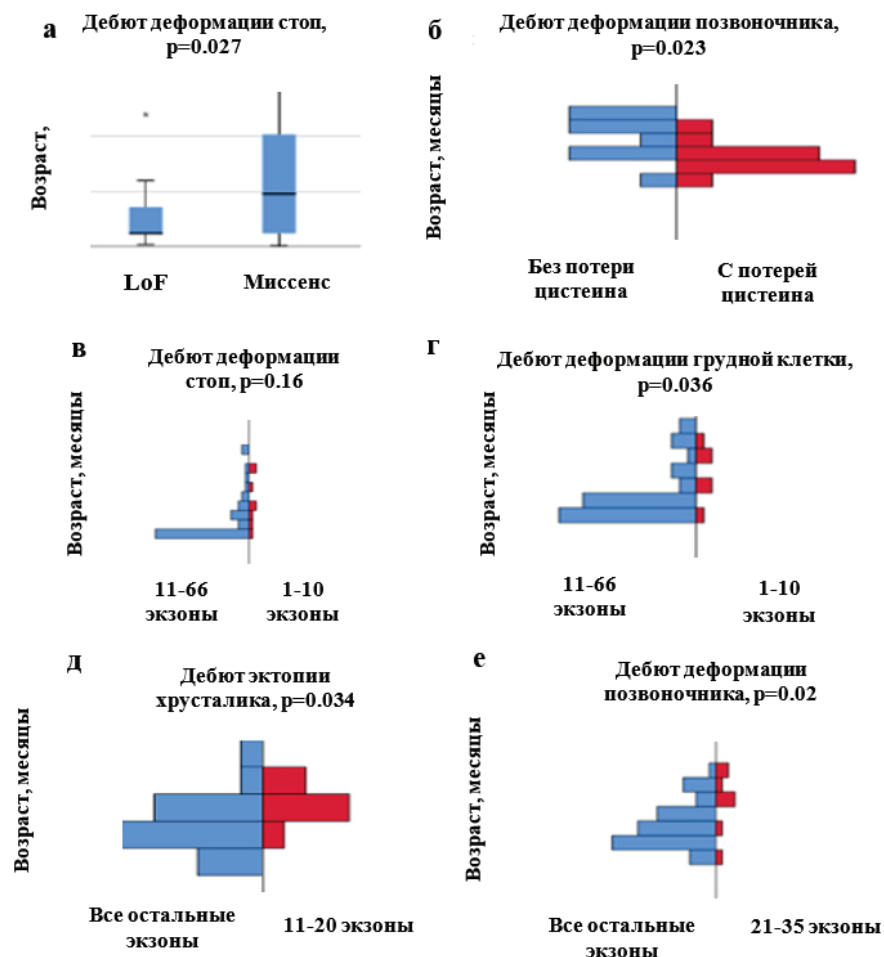


Рис. 1. Статистически значимые различия между сравниваемыми группами относительно дебютов клинических признаков: а – сравнение детей с миссенс- и LoF- мутациями по возрасту дебюта деформации стоп; б – сравнение детей с миссенс-мутациями с потерей и без потери цистеина по возрасту дебюта деформации позвоночника; в-г – сравнение детей с мутациями в экзонах 1-10 с остальными детьми по времени дебютов деформации стоп (в) и грудной клетки (г); д - сравнение детей с мутациями в экзонах 11-20 с остальными детьми по времени дебюта эктопии хрусталика; е - сравнение детей с мутациями в экзонах 21-35 с остальными детьми по возрасту дебюта деформации позвоночника

Исследование тяжести клинических проявлений при различных мутациях гена *FBN1*

При исследовании тяжести поражения сердечно-сосудистой системы было выявлено, что дети с LoF-мутациями имели большие размеры корня аорты в сравнении с детьми с миссенс-мутациями ($p=0,003$) (рис. 2, а), а также гораздо чаще страдали дилатацией аорты (Z-критерий размера аорты ≥ 3) ($p=0,02$). У детей с миссенс-мутациями с потерей цистеина определялся больший размер корня аорты в отличие от детей с миссенс-мутациями без вовлечения цистеина ($p=0,046$) (рис. 2, б). Дети с мутациями в экзонах 11-20 реже остальных имели дилатацию аорты ($p=0,035$). Выявлен негативный эффект миссенс-мутаций в виде большего поражения митрального клапана ($p=0,04$).

Относительно тяжести поражения скелета было показано, что дети с LoF-мутациями чаще, чем с миссенс-мутациями имели деформацию стоп ($p=0,01$), килевидную деформацию грудной клетки ($p=0,004$), более выраженную долихостеномию ($p=0,023$) (рис. 2, в). У детей с мутациями в экзонах 11-20 выявлена меньшая выраженность долихостеномию ($p=0,041$) (рис. 2, г).

В отношении зрения было установлено, что: дети с миссенс-мутациями достоверно чаще, чем с LoF-мутациями имели эктопию хрусталика ($p=0,006$); дети с LoF-мутациями чаще, чем с миссенс-мутациями страдали миопией тяжелой степени тяжести ($p=0,001$). У детей с мутациями в экзонах 51-66 реже, чем у остальных, выявлялась эктопия хрусталика ($p=0,001$).

Обсуждение. В результате исследова-

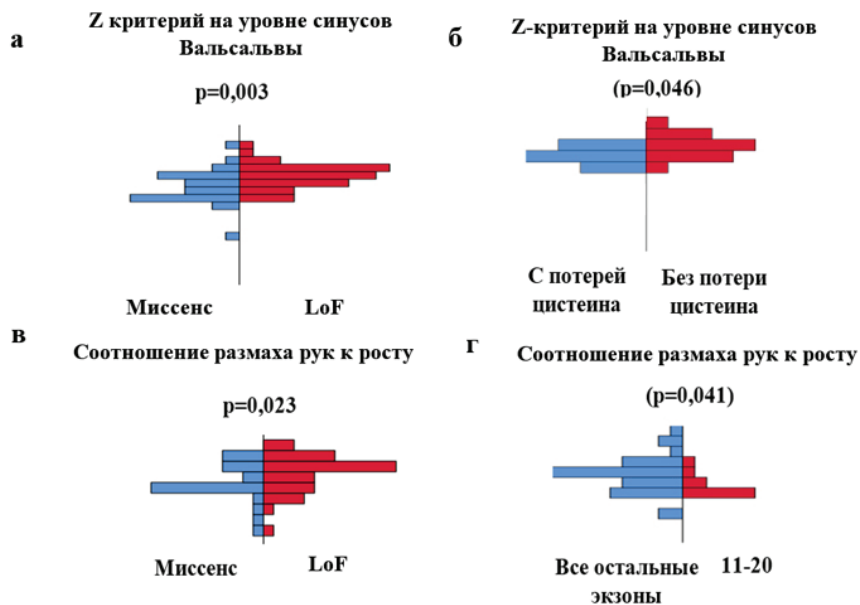


Рис. 2. Статистически значимые различия между сравниваемыми группами относительно клинических признаков: а – сравнение детей с миссенс- и LoF-мутациями по размеру аорты на уровне синусов Вальсальвы; б – сравнение детей с миссенс-мутациями с потерей и без потери цистеина по размеру аорты на уровне синусов Вальсальвы; в – сравнение детей с миссенс- и LoF-мутациями относительно долихостеномелии; г – сравнение детей с мутациями в экзонах 11-20 с остальными детьми по долихостеномелии

дования получены как новые корреляции, так и подтверждение ранее обнаруженных.

В ходе настоящего исследования доказано, что дети с LoF-мутациями в отличие от детей с миссенс-мутациями имеют большие размеры аорты и большее поражение скелета. С патогенетической точки зрения объяснить связь между данным спектром клинических проявлений и LoF-мутациями можно, экстраполируя результаты изучения мышей с синдромом Марфана, на которых было показано, что при LoF-мутациях активность TGF β сигнального пути изменена больше, чем при миссенс-мутациях [4, 7]. Напротив, при миссенс-мутациях, по результатам данного исследования, чаще встречается эктопия хрусталика. Известно, что цинно́вая связка, крепящая хрусталик, состоит только из фибриллиновых микрофибрилл. При миссенс-мутациях синтезируется дефектный фибриллин-1, который приводит к формированию несостоятельной цинновой связки, что приводит к эктопии хрусталика. Следовательно, нарушение структурной функции фибриллина-1 лежит в основе данного проявления.

Помимо лучшего понимания патогенеза синдрома Марфана, выявленные корреляции могут помочь в формировании прогноза течения заболевания. Так, согласно результатам нашего исследования, дети с LoF-мутациями

имеют более ранний дебют и частоту деформации стоп и большие размеры аорты. Учитывая, что скелетные признаки манифестируют раньше сердечно-сосудистых проявлений [9], детям с ранней манифестацией деформации стоп (до 3 лет) и подозрением на синдром Марфана нужно как можно раньше, не дожидаясь результатов молекулярно-генетического исследования, рекомендовать наблюдение детского кардиолога. Аналогично, детям с ранним дебютом деформации позвоночника (до 6 лет) и подозрением на синдром Марфана нужно рекомендовать наблюдение детского кардиолога, так как раннее поражение позвоночника характерно для детей с миссенс-мутациями с потерей цистеина, которым также присуще большее поражение аорты в отличие от детей с миссенс-мутациями без вовлечения цистеина.

Впервые выявленные в данном исследовании взаимосвязи дебюта и спектра клинических признаков с локализацией мутации гена *FBN1* также могут помочь в планировании диспансерного наблюдения детей с синдромом Марфана. Например, детям с мутациями в экзонах 1-10 обосновано наблюдение у травматолога-ортопеда по поводу деформации стоп и грудной клетки, а с мутациями в экзонах 21-35 – по поводу деформации позвоночника. Более раннее наблюдение офтальмологом рекомендовано детям с мутаци-

ями в экзонах 11-20 в связи с риском эктопии хрусталика.

Заключение. Изучение влияния типа и локализации мутации гена *FBN1* на тяжесть и спектр клинических проявлений при синдроме Марфана может способствовать лучшему пониманию патогенеза этого заболевания, формированию прогноза его течения и планированию диспансерного наблюдения. В настоящем исследовании впервые на российской когорте детей с синдромом Марфана доказано влияние типа и локализации мутации гена *FBN1* на клинические проявления сердечно-сосудистой, глазной и скелетной систем. Планируется дальнейшее изучение влияния генотипа пациентов на другие системы органов при данном заболевании.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Association of modifiers and other genetic factors explain Marfan syndrome clinical variability / Aubart M. [et al.] Eur J Hum Genet. 2018 Dec;26(12):1759-1772. doi: 10.1038/s41431-018-0164-9.
2. Clinical relevance of genotype-phenotype correlations beyond vascular events in a cohort study of 1500 Marfan syndrome patients with *FBN1* pathogenic variants / Arnaud P. [et al.] Genet Med. 2021 Jul;23(7):1296-1304. doi: 10.1038/s41436-021-01132-x
3. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and *FBN1* mutations: an international study/ Faivre L [et al.] Am J Hum Genet. 2007 Sep;81(3):454-66. doi: 10.1086/520125.
4. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome/ Judge DP [et al.] J Clin Invest. 2004 Jul;114(2):172-81. doi: 10.1172/JCI20641
5. Etiology and pathogenesis of the Marfan syndrome: current understanding / Pyeritz RE. Ann Cardiothorac Surg. 2017 Nov;6(6):595-598. doi: 10.21037/acs.2017.10.04.
6. *FBN1*: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders/ Sakai LY [et al.] Gene. 2016 Oct 10;591(1):279-291. doi: 10.1016/j.gene.2016.07.033.
7. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome/ Habashi JP [et al.] Science. 2006 Apr 7;312(5770):117-21. doi: 10.1126/science.1124287
8. Pathogenetic sequence for aneurysm revealed in mice underexpressing fibrillin-1/ Pereira L [et al.], Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.96 (7) 3819-3823
9. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / Loeys BL [et al.] J Med Genet. 2010 Jul;47(7):476-85. doi: 10.1136/jmg.2009.072785.
10. The Molecular Genetics of Marfan Syndrome/Du Q. [et al.] Int J Med Sci 2021 27;18(13):2752-2766. doi: 10.7150/ijms.60685

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.05

УДК 618.14–006.36+618.177–02–092–08

З.С. Гусейнова

ВЛИЯНИЕ МИОМЫ МАТКИ НА МАТОЧНЫЙ КРОВОТОК, МЕНСТРУАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ И ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН

Проведено изучение особенностей нарушений репродуктивного здоровья женщин с миомой матки и нарушением репродуктивного потенциала в возрасте 18–45 лет. Нарушения репродуктивного потенциала были обусловлены бесплодием, выкидышами и преждевременными родами. У больных с миомой матки менархе начиналось в более раннем возрасте и чаще наблюдались аномальные маточные кровотечения, вызывающие постгеморрагическую анемию. Показатели доплерометрии в маточных артериях (С/Д, ИР, ПИ) при наличии миомы были ниже, чем в группе здоровых женщин. В группе больных с изолированной миомой матки преобладало первичное бесплодие, в группе женщин с миоматозными узлами в ассоциации с доброкачественными заболеваниями матки – вторичное. Таким образом, своевременная оценка клинической симптоматики и ранняя диагностика миомы матки имеют важное значение для патогенетически обоснованного лечения с целью улучшения качества жизни женщин и восстановления репродуктивной функции.

Ключевые слова: миома матки, доброкачественные заболевания матки, нарушения репродуктивного потенциала, доплерография в маточных артериях.

The study was conducted on women aged 18–45 years old with uterine fibroids and impaired reproductive function. In patients with uterine fibroids, menarche began at an earlier age and abnormal uterine bleeding was more often observed, causing posthemorrhagic anemia. Reproductive function disorders were caused by infertility and miscarriages. Indicators of S/D, RI, PI of the uterine artery in the presence of fibroids were lower than in the group of healthy women. Primary infertility predominated in the group of patients with isolated myoma, and in the group of women with myomatous nodes in association with benign diseases of the uterus – secondary infertility prevailed. Thus, timely assessment of clinical symptoms and early diagnosis of uterine myoma are important for pathological treatment to improve the quality of life of women and restore reproductive function.

Keywords: uterine fibroids, benign diseases of the uterus, reproductive potential disorders, dopplerography of the uterine arteries

Для цитирования: Гусейнова З.С. Влияние миомы матки на маточный кровоток, менструальную функцию и особенности нарушений репродуктивного здоровья женщин. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 20–23. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.05>

Введение. Миома матки относится к наиболее распространённым доброкачественным опухолям, поражающим женскую репродуктивную систему. Частота обнаружения миомы матки у женщин достигает 60% к 35 годам и более 80% к 50 годам [13]. Наличие миоматозных узлов неблагоприятно отражается на репродуктивной функции женщин, отрицательно влияет на соматическое здоровье пациенток и качество их жизни [1]. Кроме того, среди факторов риска развития миомы матки выделяют расовую и этническую принадлежность, семейный анамнез, раннее менархе и позднюю менопаузу, ожирение, стресс, гипертонию, воздействие токсинов окружающей среды и дефицит витамина D [7,9]. Большинство женщин с миомой матки

не предъявляют особых жалоб, однако у трети пациенток отмечают такие серьезные симптомы, как маточные кровотечения со вторичной анемией, боли в области таза, бесплодие и привычные выкидыши [8]. Ультрасонография, предпочтительно трансвагинальная, является методом первой линии для диагностики миомы матки [5]. Примерно у 60% больных с миомой матки возникают клинические проявления заболевания, которые зависят от локализации и размеров миоматозных узлов [1]. Миома матки в зависимости от ее расположения в матке вызывает привычные выкидыши и бесплодие [6]. Бесплодие, как первичное, так и вторичное, является частым явлением при этом заболевании. По данным исследований, частота миомы матки у женщин репродуктивного возраста составляет до 40%, а бесплодие, связанное с миомой матки, встречается у 5–10% женщин [12]. Предложено несколько механизмов, объясняющих негативное влияние миомы матки на фертильность, включая усиленную перистальтику матки, нейроэндокринное действие псевдокапсулы миомы матки и изменение экспрессии генов,

участвующих в рецептивности эндометрия [3]. Большее число исследований подчеркивает возможное негативное влияние миомы матки на фертильность и репродуктивные результаты. Общеизвестно, что чем ближе миома расположена к полости матки и слизистой оболочке эндометрия, тем более неблагоприятное влияние она может оказать на фертильность, снижая шансы на успешную имплантацию и вынашивание беременности [4]. Целесообразно выполнять миомэктомию до планирования беременности, а консервативное лечение, проводимое на этапе предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде, является эффективным и способствует сохранению и улучшению фертильности [2].

Цель: изучить влияние миомы матки на репродуктивное здоровье женщин для эффективного патогенетически обоснованного лечения и восстановления репродуктивной функции.

Материалы и методы. В исследование были включены женщины с доброкачественными заболеваниями матки и нарушениями репродуктивной функции, обратившиеся в Родильный

ГУСЕЙНОВА Зейнаб Садых кызы – зам. директора, руковод. родильного дома Бинагадинского мед. центра им. А.Д. Меликова (Азербайджан, г. Баку, AZ 1054, проспект Азадлыг, 195), старший лаборант Азербайджанского мед. университета (Азербайджан, Баку, г. Баку, AZ1022, ул. Самеда Вургун, 163А, Насими), med_avtor@mail.ru.

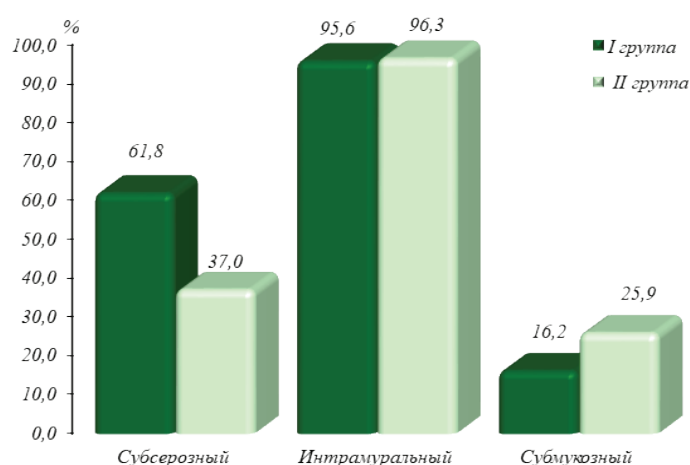
дом № 5 им. Шамамы Алескеровой, Клинический медицинский центр и женскую консультацию Родильного дома № 5 (г. Баку, Азербайджан) для получения медицинских услуг в 2017-2022 гг. Миома матки была выявлена у 96 женщин из 200 пациенток в возрасте 18-45 лет. Они были разделены на две группы: I – с наличием изолированной миомы матки (68 женщин) и II – с миоматозными узлами в ассоциации с такими доброкачественными заболеваниями матки, как аденомиоз, гиперплазия и полипы эндометрия (28 женщин). В контрольную группу вошли 50 практически здоровых женщин.

В процессе комплексного обследования наряду с клиничко-анамнестическими методами использовались инструментальные методы исследования. Анамнез каждого пациента был получен путем опроса с использованием структурированного вопросника. Всем женщинам, включенным в исследование, проводились ультразвуковое исследование (трансвагинальное) и доплерография в маточных артериях в первую фазу менструального цикла. С помощью трансвагинального ультразвукового исследования оценивались размеры матки, количество, величина и расположение миоматозных узлов, а также индекс резистентности (ИР), индекс пульсации (ПИ), систоло-диастолическое отношение (С/Д) в маточных артериях.

Количественные и качественные данные подверглись статистической обработке методами вариационного (критерий t-Стьюдента-Бонферрони и U-критерий Mann-Whitney) и дискриминантного (критерий Pearson Chi-Square) анализов в статистическом пакете SPSS-26. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В ходе нашего проспективного исследования средний возраст пациенток с миомой матки и нарушениями репродуктивной функции составил $32,1 \pm 0,5$ и $32,3 \pm 0,5$ года в I и II группах соответственно, а в контрольной группе – $31,7 \pm 0,7$ года. Первоначальный диагноз миома матки устанавливался с помощью трансвагинального ультразвукового исследования в I фазе менструального цикла. При ультразвуковом исследовании определяли локализацию, характер, количество и размеры миомы матки и миоматозных узлов (рисунок). Средний размер различных миоматозных узлов, расположенных в матке, в I группе составил $60,4 \pm 2,9 \times 58,7 \pm 2,4$ мм, а во II группе – $52,0 \pm 4,4 \times 51,2 \pm 4,0$ мм.

В I группе менархе началось в сред-



Частота различной локализации миоматозных узлов у больных миомой матки с нарушениями репродуктивного потенциала

нем в $12,9 \pm 0,1$ года, т.е. раньше, чем в других группах. Во II группе менархе началось в среднем в $13,4 \pm 0,1$ года и в контрольной группе – $13,0 \pm 0,1$, разница между контрольной и I группой составила $p = 0,006^*$, между контрольной и II группой – $p = 0,030^*$ соответственно. В среднем продолжительность менструаций длилась $8,0 \pm 0,3$ дня в I группе, $7,4 \pm 0,4$ дня во II группе и $5,7 \pm 0,1$ дня в контрольной группе ($p < 0,001^*$). Среди нарушений менструального цикла обильное менструальное кровотечение преобладало над другими нарушениями в обеих группах с миомой матки и наблюдалось у 51,5% пациенток I группы и у 70,4% пациенток II группы. Межменструальное кровотечение на-

блюдалось у 36,8% больных в I группе и у 25,9% больных во II группе, а дисменорея наблюдалась чаще в I группе (30,9% и 14,8% соответственно).

Постгеморрагическая анемия наблюдалась в обеих группах с миомой матки. Так, анемия первой степени была выявлена у 57,4% пациенток в I группе, у 44,4% пациенток во II группе, анемия второй степени – у 14,7% пациенток в I группе, у 11,1% пациенток во II группе, анемия третьей степени – у 2,9% пациенток в I группе и 11,2% – во II группе.

В группе с изолированными миомами матки по сравнению со II группой преобладали такие акушерские осложнения, приводящие к нарушению

Таблица 1

Характеристика нарушений репродуктивной функции и осложнений беременности у женщин с миомой матки

Показатель		I группа		II группа		P
		n	%	n	%	
Бесплодие	первичное	27	39,7	8	29,6	$P_{I-II} = 0,104$
	вторичное	14	20,6	11	40,7	
Продолжительность бесплодия	2 года	3	7,3	0	0,0	$P_{I-II} = 0,023^*$
	3-5 лет	20	48,8	5	26,3	
	>5 лет	18	43,9	14	73,7	
Самопроизвольные выкидыши	не были	34	50,0	17	63,0	$P_{I-II} = 0,256$
	ранний	27	39,7	7	25,0	
	поздний	7	10,3	3	10,7	
Неразвивающаяся беременность	не была	48	70,6	21	77,8	$P_{I-II} = 0,481$
	была	20	29,4	6	22,2	
Привычные выкидыши	не были	42	61,8	19	70,4	$P_{I-II} = 0,432$
	были	26	38,2	8	29,6	
Преждевременные роды	Не были	47	69,1	21	77,8	$P_{I-II} = 0,401$
	были	21	30,9	6	22,2	

Примечание. Статистическая значимость разницы между показателями: P_I – группа с изолированной миомой матки (I) по Уилкоксоу (Манна-Уитни); P_{II} – группа с миомой матки в сочетании с одним из других доброкачественных заболеваний матки (II) по Уилкоксоу (Манна-Уитни). * – «0»- гипотеза отвергается ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели кровотока в маточных артериях, выявленные при доплерометрии

Показатель	Группа	N	M	±m	Me	Q1	Q3	P _к	P ₁
С/Д - правая	контрольная	50	5,76	0,19	5,62	4,94	6,32		
	группа I	68	4,26	0,13	4,25	3,47	4,95	<0,001*	
	группа II	27	4,69	0,16	4,75	4,18	5,43	<0,001*	0,017*
С/Д- левая	контрольная	50	6,29	0,20	6,02	5,23	7,24		
	группа I	68	4,62	0,11	4,58	4,10	5,13	<0,001*	
	группа II	27	4,80	0,13	4,85	4,28	5,11	<0,001*	0,271
ИР - правая	контрольная	50	0,818	0,007	0,820	0,800	0,840		
	группа I	68	0,752	0,007	0,765	0,710	0,800	<0,001*	
	группа II	27	0,786	0,007	0,790	0,770	0,820	<0,001*	0,005*
ИР - левая	контрольная	50	0,834	0,005	0,835	0,810	0,860		
	группа I	68	0,773	0,006	0,780	0,755	0,800	<0,001*	
	группа II	27	0,785	0,006	0,790	0,770	0,800	<0,001*	0,382
ПИ - правая	контрольная	50	2,17	0,05	2,20	1,89	2,36		
	группа I	68	1,69	0,03	1,71	1,64	1,82	<0,001*	
	группа II	27	1,76	0,06	1,72	1,68	1,85	<0,001*	<0,001*
ПИ - левая	контрольная	50	2,35	0,06	2,33	1,96	2,68		
	группа I	68	1,79	0,02	1,77	0,69	1,92	<0,001*	
	группа II	27	1,86	0,06	1,78	1,72	1,83	<0,001*	<0,001*

Примечание. Статистическая значимость разницы по Уилкоксоу (Манна-Уитни) с показателями: P_к – контрольной группы (К) по Уилкоксоу (Манна-Уитни); P₁ – группа с изолированной миомой матки (I) по Уилкоксоу (Манна-Уитни); * – «0»-я гипотеза отвергается (p < 0,05).

репродуктивного потенциала, как самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность и преждевременные роды, но статистически значимой разницы между группами не было выявлено (табл.1). При этом у 55,9% женщин с миомой матки не возникло осложнений во время беременности и родов.

Для исследования кровоснабжения матки у пациенток с миомой матки проводилась спектральная доплерометрия в маточных артериях. В основном сравнивали такие показатели, как индекс резистентности (ИР), индекс пульсации (ПИ) и систоло-диастолическое отношение (С/Д). В табл. 2 приведены результаты спектральной доплерометрии в маточных артериях, которые могут быть связаны с выявленными нарушениями репродуктивного потенциала.

В нашем исследовании не было значительной разницы в возрасте между группами. У большинства пациенток с миомой матки менархе начиналось в раннем возрасте, наблюдались нарушения менструального цикла в виде аномальных маточных кровотечений, вызывающие постгеморрагическую анемию. По данным проведенных исследований [5] и по данным нашего исследования, нарушения менструальной функции в

большей степени наблюдались в виде обильных и межменструальных маточных кровотечений. Несмотря на то, что в большинстве случаев миома матки протекает бессимптомно, ее расположение и размер могут повлиять на беременность и роды [15]. Подслизистая, интрамуральная и субсерозная миома по-разному влияет на фертильность и в основном связана с подслизистыми поражениями, приводящими к дефектам имплантации [14]. Нереализация репродуктивного желания чаще наблюдалась у женщин с интрамуральными миоматозными узлами, деформирующими полость матки и подслизистой миомой матки. В нашем исследовании у пациенток с миомой матки в I группе преобладало первичное бесплодие, во II группе – вторичное, а длительность бесплодия составила 3-5 лет в I группе и более 5 лет во II группе. Такая разница в результатах продолжительности бесплодия связана с более глубоким влиянием сочетанной патологии на нарушения репродуктивной функции во II группе. Следует подчеркнуть, что миома матки влияет не только на фертильность, но и на исходы беременности [12]. Таким образом, в нашем исследовании чаще встречались осложнения беременности у пациенток с миомой матки, такие как ранние и привычные выки-

дыши и преждевременные роды. При доплерометрии кровотока в маточных артериях у пациенток с миомой матки и нарушениями репродуктивной функции наблюдались статистически значимые изменения доплерометрических показателей по сравнению со здоровыми женщинами. Согласно предыдущему исследованию, увеличение объема матки увеличивает кровоток и снижает доплерометрические показатели из-за снижения сосудистого сопротивления [11]. Эти данные соответствуют результатам нашего исследования, где в обеих группах с миомой матки и нарушениями репродуктивной функции доплерографические показатели маточных артерий - ИР, ПИ и С/Д - были ниже, чем у здоровых пациенток. Таким образом, влияние миомы матки на кровоснабжение матки характеризуется изменением установленных доплеровских показателей.

Выводы:

- у женщин с миомой матки менархе начиналось в раннем возрасте, чаще наблюдались нарушения менструальной функции, в частности обильное менструальное кровотечение, вызывающее постгеморрагическую анемию;

- клиническое течение заболевания у женщин с миомой матки зависит не от возраста пациентки, а от количе-

ства, размеров и расположения миоматозных узлов;

- у пациенток с изолированной миомой матки преобладало первичное бесплодие;

- вторичное бесплодие и наиболее выраженная длительность бесплодия преобладали у пациенток, у которых миома была обнаружена вместе с другими доброкачественными заболеваниями матки;

- у пациенток с миомой матки чаще встречались ранние, привычные выкидыши и преждевременные роды;

- при доплерометрии в маточных артериях показатели ИР, ПИ и С/Д у женщин с миомой матки были ниже, чем у здоровых пациенток.

Таким образом, своевременная оценка клинической симптоматики и ранняя диагностика миомы матки имеют важное значение для патогенетически обоснованного лечения с целью улучшения качества жизни женщин, восстановления менструальной функции и достижения репродуктивного желания.

Литература

1. Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Шило М.М. Миома матки: современные практические аспекты заболевания // Проблемы

репродукции. 2022;28(4):97–105. <https://doi.org/10.17116/repro20222804197>

Aganezova N.V., Oganeev S.S., Shilo M.M. Uterine fibroids: modern practical aspects of the disease. Problems of reproduction. 2022;28(4):97–105.

2. Гутикова Л.В., Кухарчик Ю.В. Миома матки больших размеров: тактика ведения на этапе прегравидарной подготовки, вынашивания беременности и родоразрешения // РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):83–87. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-83-87.

Gutikova L.V., Kukharchik Yu.V. Large uterine fibroids: management tactics at the stage of pre-pregnancy preparation, gestation and delivery. Breast cancer. Mother and child. 2020;3(2):83–87.

3. Donnez J., Dolmans M.M. Hormone therapy for intramural myoma-related infertility from ulipristal acetate to GnRH antagonist: a review. Reprod Biomed Online. 2020; 41:431–442

4. Don EE, Mijatovic V, Huirne JAF. Infertility in patients with uterine fibroids: a debate about the hypothetical mechanisms. Hum Reprod. 2023 Nov 2; 38(11):2045–2054. doi: 10.1093/humrep/dead194.

5. Symptoms of uterine myomas: data of an epidemiological study in Germany. Foth D, Röhl F-W, Friedrich C, et al. Arch Gynecol Obstet. 2017; 295:415–26. 10.1007/s00404-016-4239-y

6. Uterine Fibroids and Infertility. Freytag D, et al. Diagnostics (Basel). 2021 Aug 12;11(8):1455. doi: 10.3390/diagnostics11081455.

7. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. Int J Gynaecol Obstet. 2020;149(1):3–9. doi: 10.1002/ijgo.13102.

8. MRI-based pictorial review of the FIGO

classification system for uterine fibroids. Gomez E, Nguyen MLT, Fursevich D, et al. Abdom Radiol (NY) 2021;46:2146–2155. doi: 10.1007/s00261-020-02882-z.

9. Islam MS, Akhtar MM, Segars JH. Vitamin D deficiency and uterine fibroids: An opportunity for treatment or prevention? Fertil. Steril. 2021;115:1175–1176. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.040

10. Khyade RL. A study of menstrual disturbance in cases of fibroid uterus. Int J Reprod Contracept Obstet Gynaecol. 2017; 6(6):2494–7

11. Uterine artery Doppler indices in women with fibroid uterus with or without abnormal uterine bleeding. Saad Abdelhaseib S, Nofal Ahmed M, Abdel-Gaied Alaa M, et al. Menoufia Medical Journal. 2022; 35: Iss. 1, Article 41. DOI: <https://doi.org/10.4103/mmj.mmj-135-21>

12. Semyatov SM, Leffad ML. Prediction of infertility in patients with uterine leiomyoma. RUDN Journal of Medicine. 2022;26(4):396–403. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-4-396-403

13. Proin inflammatory mediators and reproductive failure in women with uterine fibroids. Sevostyanova O, Lisovskaya T, Chistyakova G, et al. Gynecol. Endocrinol. 2020;36:33–35. doi: 10.1080/09513590.2020.1816726

14. Working Group of Society of Uterine Leiomyoma. Current medical treatment of uterine fibroids. Sohn GS, Cho S, Kim YM, et al. Obstet Gynecol Sci. 2018;61(2):192–201. doi: 10.5468/ogs.2018.61.2.192

15. Uterine fibroids and pregnancy: a review of the challenges from a Romanian Tertiary Level Institution. Tîrnovanu MC, Lozneanu L, Tîrnovanu ȘD, et al. Healthc (Basel) 2022;10:855. doi: 10.3390/healthcare10050855.

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.06

УДК 616-092.11; 796.071

Е.З. Засимова, А.С. Гольдерова, Е.Д. Охлопкова,
Н.А. Дмитриев, А.И. Яковлева

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРГАНИЗМА СТУДЕНТОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ БОКСОМ

ЗАСИМОВА Екатерина Захаровна – зам. зав. Учебно-научн. центром кинезиологич. исследований и оздоровительных технологий, Ин-т физич. культуры и спорта, Северо-Восточный федеральн. ун-т им. М.К. Аммосова, 677980, г. Якутск, ул. Белинского 58в, ekazas15@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-3012-4409>; **ГОЛЬДЕРОВА Айтилина Семеновна** – д.м.н., проф., Медицинский ин-т, СВФУ им. М.К. Аммосова, 677980, г. Якутск, ул. Ойунского, 27, hoto68@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6739-9453>; **ОХЛОПКОВА Елена Дмитриевна** – к.б.н., с.н.с., ЯНЦ комплексных медицинских проблем, 677000, г. Якутск, ул. Ярославского 7, elena_ohlopkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7061-4214>, ответственная за переписку; **ДМИТРИЕВ Николай Александрович** – соискатель, ст. препод., Ин-т физич. культуры и спорта, СВФУ, 677980, г. Якутск, ул. Белинского 58в, dmitrievsvfu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7933-8199>; **ЯКОВЛЕВА Александра Ивановна** – н.с., ЯНЦ КМП, 677000, г. Якутск, ул. Ярославского 6/3, sashyak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7019-657X>.

Проведена оценка метаболических показателей у студентов, занимающихся боксом на тренировочном этапе. По результатам исследования установлены нормальные функциональные показатели организма, ИМТ, удовлетворительный адаптационный потенциал. По биохимическим показателям в группе спортсменов выявлено превышение диапазона нормальных значений КФК, ЛПВП, снижение значений ЛПНП и коэффициента де Ритиса (КДР), в группе начинающих – повышение значения КДР и снижение значения ЛПОНП. Значимые различия между группами выявлены по значениям ТГ, ЛПОНП, глюкозы, ЛПВП и КА. У спортсменов выявлены метаболические показатели, свидетельствующие о сформировавшихся адаптационно-метаболических перестройках к тренировочным нагрузкам по сравнению с группой начинающих.

Ключевые слова: студенты, спортсмены, начинающие, метаболические, биохимические показатели, бокс.

The assessment of metabolic parameters in students engaged in boxing at the training stage was carried out. According to the results of the study, normal functional parameters of the body, BMI, and satisfactory AP were established. According to biochemical parameters, the group of athletes showed an excess of the range of normal values of CK, HDL, a decrease in LDL and the de Ritis coefficient (CDR), in the beginner group – an increase in CDR and a decrease in VLDL. Significant differences between the groups were found in the values of TG, VLDL ($p < 0.005$).

HDL glucose and KA ($p < 0.05$). The athletes showed metabolic indicators indicating formed adaptive and metabolic changes to training loads in comparison with the beginner group.

Keywords: students, athletes, beginners, metabolic, biochemical parameters, boxing.

Для цитирования: Засимова Е.З., Гольдерова А.С., Охлопкова Е.Д., Дмитриев Н.А., Яковлева А.И. Характеристика метаболических показателей организма студентов, занимающихся боксом. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 23-27. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.06>

Введение. Каждый приём пищи снабжает наши метаболические пути новыми метаболитами, но ничто так сильно не меняет скорость метаболических реакций, как интенсивные физические нагрузки [18]. Три основных направления метаболизма — энергетический обмен, анаболизм и катаболизм — сильно изменяются в ответ на физическую нагрузку [20]. Исследования биохимических показателей в сыворотке крови и функциональных систем организма дают представление о развитии адаптации, уровне воздействия стрессового фактора и степени восстановления организма при интенсивных физических нагрузках [5, 19]. Понимание тренерами и учеными физиологической адаптации спортсменов-единоборцев может дать ценную информацию для коррекции тренировочных программ, способствующих улучшению результативности спортсменов [17].

Цель исследования - характеристика метаболических показателей организма студентов, занимающихся боксом в тренировочный период.

Материалы и методы исследования. Обследованы 36 юношей студентов СВФУ им. М.К. Аммосова коренной национальности (саха), занимающихся боксом на тренировочном этапе (средний возраст 20,5 (19,25; 23) года). 23 из них имели спортивный разряд или звание КМС и МС (спортсмены), 13 — занимающиеся боксом более 1 года, не имели спортивного разряда (начинающие). Исследование проводили с соблюдением этических медико-биологических требований, изложенных в Хельсинской декларации. Определение биохимических показателей (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов (ТГ), мочевой кислоты (МК), мочевины, креатинина, общего белка, альбумина) проводили в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «Labio-200». Забор крови проводили с

8 до 10 ч утра из локтевой вены, после 12-часового воздержания от приема пищи. Рассчитаны показатели: коэффициент де Ритиса ($KDP = ACT/ALT$), индекс повреждения мышечной ткани по формуле ($ИПМТ = KFK/ACT$) и коэффициент атерогенности ($KA = (ОХС - ЛПВП)/ЛПВП$). Антропометрическое измерение длины тела (Р, см) проводили с использованием ростомера, массы тела (МТ, кг) - на электронных весах («Масса-К», Россия). Расчет индекса массы тела проводили по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Измерение артериального давления проводилось в состоянии относительного мышечного покоя на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра PRO-33 с регистрацией среднего значения 3 измерений. Адаптационный потенциал (АП) рассчитывался по формуле Баевского Р.М. (1987г.): $АП = 0,011 * ЧСС + 0,014 * САД + 0,008 * ДАД + 0,009 * МТ - 0,009 * Р + 0,014 * В - 0,27$, где ЧСС - частота сердечных сокращений в относительном покое, САД - систолическое давление, мм рт.ст., ДАД - диастолическое давление, мм рт.ст., Р - рост, см, МТ - масса тела, кг, В - возраст, лет. Интерпретация: ниже 2,60 - удовлетворительная адаптация, 2,60-3,09 - напряжение механизмов адаптации, 3,10-3,49 - неудовлетворительная адаптация, 3,50 и более - срыв адаптации. Обработка результатов исследования проводилась с

применением программы IBM SPSS Statistics 22.0. Проверка статистических гипотез о законе распределения нормальной совокупности и параметров нормального распределения проводилась с применением критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Данные анализа представлены в табл.1 в виде Ме (медиана) и интерквартильного размаха первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей (квартили 25 и 75%). Проверка статистической значимости полученных данных проводилась по непараметрическому критерию Манна-Уитни (U). Результаты считались статистически значимыми при величинах достигнутого уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. По результатам исследования показатели САД, ДАД, ЧСС, а также рассчитанный ИМТ в обеих сравниваемых группах находились в диапазоне нормальных значений (давление (систолическое) менее 120 мм рт. ст. и (диастолическое) менее 80 мм рт. ст. [11], ЧСС 60-80 уд. мин, по ВОЗ, ИМТ в пределах -18,5-25 кг/м²) (табл.1). Установлено, что физические нагрузки положительно влияют на сердечно-сосудистую систему спортсменов как следствие адаптационной реакции миокарда [9]. Отмечено значительное снижение АД при всех видах тренировок [14]. Вместе с тем спортсмены различных квалификаций имели САД и ЧСС выше нормальных

Таблица 1

Средние значения возраста, длины и массы тела, САД, ДАД, ЧСС, ИМТ и АП в сравниваемых группах (Ме (Q25; Q75))

Показатель	Спортсмены (n=23)	Начинающие (n=13)	p
Возраст, лет	20,5 (19; 23)	20 (18,75; 21,5)	0,987
Рост, см	174,25 (171,75; 176,78)	178,15 (173,45; 180,78)	0,348
Масса тела, кг	64,725 (59,3; 72,25)	72,5 (68,35; 78,05)	0,531
САД, мм рт.ст.	116 (112; 127)	117 (108,75; 130)	0,608
ДАД, мм рт.ст.	70,5 (64,75; 74)	73,5 (65,75; 75,25)	0,087
ЧСС, уд. в мин.	61,5 (56,5; 65)	64,5 (60; 73,75)	0,161
ИМТ, кг/м ²	20,35 (19,3; 22,45)	21,6 (19,88; 25,53)	0,373
АП, ед.	2,05 (1,9; 2,3)	2,0 (1,87; 2,15)	0,553

значений; ДАД выше нормальных значений отмечен у спортсменов скоростно-силовых и реактивно-силовых видов спорта [9]. Показано, что доля спортсменов с повышенной реакцией АД увеличивалась с возрастом. По данным некоторых авторов, у конкурентоспособных спортсменов во время тестирования с физической нагрузкой повышенная реакция АД была диагностирована у 6,8-19,6% спортсменов без известной артериальной гипертензии [16].

Значение адаптационного потенциала позволяет оценить уровень физической подготовленности, а также функциональную зрелость гормонального и вегетативного звеньев регуляции гомеостаза [4]. Среди обследованных нами студентов медиана значения АД была удовлетворительной в обеих сравниваемых группах – 2,05 (1,9; 2,3) и 2,0 (1,87; 2,15). Показано, что положительные адаптационные изменения происходят из-за стрессорных воздействий физических нагрузок в ходе тренировочного процесса [1].

Полученные функциональные показатели (САД, ДАД, ЧСС), ИМТ и АД обследуемого контингента, соответствующие нормальным значениям, скорее всего, связаны с проведением исследования в тренировочный период. Считается, что признаками развития адаптации или дизадаптации при выполнении физических нагрузок у спортсменов и неспортсменов могут явиться особенности метаболизма [8].

Многочисленными исследованиями доказано, что показатели крови могут служить маркерами метаболического ответа на физические нагрузки у профессиональных и непрофессиональных спортсменов и оценить уровень метаболического потенциала [15].

В ходе исследования биохимических показателей сыворотки крови в группе спортсменов установлено превышение диапазона нормальных значений КФК, ЛПВП, снижение значений ЛПНП и КДР, в группе начинающих – повышение значения КДР (АСТ/АЛТ) и снижение значения ЛПОНП (табл.2). Между сравниваемыми группами установлены значимые различия по показателям ТГ, ЛПОНП ($p < 0,001$), глюкозы, ЛПВП, и КА ($p < 0,05$). Также установлено значение мочевины на нижней границе референсных значений у начинающих (2,6 (1,79; 3,53)) и невысокое у спортсменов (3,17 (2,51; 4,33)).

По литературным данным, постепенное повышение уровня ферментов в сыворотке крови при интенсивных

Биохимические показатели сыворотки крови (Ме (Q25; Q75))

Показатель	Спортсмены (n=23)	Начинающие (n=13)	p
ЛДГ (225-450 Ед/л)	351 (326; 381)	350 (306,5; 399,5)	0,934
КФК (< 190 Ед/л)	200 (115; 283)	165 (109,5; 254)	0,521
ЩФ (< 258 Ед/л)	225 (190; 292)	209 (193,5; 286,5)	0,961
ГГТ (11 – 50 Ед/л)	20 (18; 36)	21 (18,5; 27,5)	0,754
АЛТ (< 30 Ед/л)	17 (13; 23)	16 (10,5; 20,5)	0,355
АСТ (< 40 Ед/л)	23 (20; 25)	24 (21; 31)	0,180
КДР (1,3 – 1,5)	1,26 (1,08; 1,47)	1,71 (1,11; 2,12)	0,103
ИПМТ, ед.	8,32 (7,35; 12,57)	5,45 (4,79; 10,34)	0,103
МК (мужч. 268-488 мкмоль/л)	263 (204; 291)	278 (239,5; 325,5)	0,236
Мочевина (2,5 – 8,3 ммоль/л)	2,6 (1,79; 3,53)	3,17 (2,51; 4,33)	0,063
Креатинин (50 – 120 мкмоль/л)	98 (92; 100)	96 (92,5; 100)	0,586
Глюкоза (3,3 – 5,5 ммоль/л)	4,9 (4,6; 5,4)*	4,5 (4,1; 5,1)	0,013
Общий белок (65 – 85 г/л)	76,2 (75; 80)	75 (73; 77,5)	0,141
Альбумин (34 – 48 г/л)	47 (45; 49)	46 (45; 48)	0,319
ТГ (0,5-1,7 ммоль/л)	0,82 (0,70; 1,22)**	0,54 (0,44; 0,65)	<0,001
ОХС (3,6-6,5 ммоль/л)	4,24 (3,85; 4,68)	3,99 (3,43; 4,36)	0,134
ХС-ЛПВП (0,78-2,2 ммоль/л)	2,48 (2,15; 2,72) *	1,98 (1,44; 2,21)	0,005
ХС-ЛПНП (1,68-4,53 ммоль/л)	1,24 (0,95; 1,68)	1,78 (1,14; 2,19)	0,070
ХС-ЛПОНП (0,26-1,5 ммоль/л)	0,38 (0,33; 0,56)**	0,25 (0,21; 0,30)	<0,001
КА (<3,5)	0,6 (0,5; 0,86)*	1,25 (0,57; 1,79)	0,046

* Различия достоверны, $p < 0,05$, ** различия достоверны, $p < 0,001$

физических тренировках является адаптивной реакцией организма [3]. Повышение уровня КФК также отмечается во время восстановительного периода [21]. Среди спортсменов повышение значения данного фермента свидетельствует о большей интенсивности физических нагрузок по сравнению с начинающими.

Как правило, длительные тренировки приводят к увеличению концентрации мочевины в крови [10]. Показано, что для мышечной деятельности определяющим является увеличение содержания мочевины в крови. При кратковременной работе оно незначительно, при длительном выполнении нагрузки может увеличиться в 4-5 раз [5].

Однако низкое содержание мочевины может свидетельствовать об анаболической направленности процессов, минимальном использовании белка в качестве энергетического субстрата (в процессе глюконеогенеза) и более высокой энергообеспеченности мышц. Уровень мочевины в сыворотке крови как важнейший показатель белкового обмена со значениями менее 5,75 ммоль/л отражает способность спортсменов лучше переносить предъявляемые тренировочные и со-

ревновательные нагрузки [10]. Низкие значения мочевины у некоторых спортсменов могут быть связаны не только с данным утверждением, но и с недостаточным потреблением белок-содержащих продуктов и спортивного питания.

Значение КДР, превышающее диапазон нормального, в группе начинающих связано с преобладанием катаболических процессов. Вместе с тем снижение значения мочевины на фоне повышения значения КДР в группе начинающих, возможно, свидетельствует о несформировавшихся метаболических перестройках организма. У спортсменов значение КДР незначительно снижено, что связано с преобладанием анаболических процессов метаболизма, свидетельствующих об отличном функциональном состоянии и хороших адаптационных резервах организма, достаточных для преодоления интенсивных и длительных физических нагрузок [22].

По данным источников, упражнения и тренировки также вызывают адаптацию метаболизма глюкозы, что улучшает утилизацию глюкозы у спортсменов и способствует снижению инсулинорезистентности у неспортсменов [19]. Механизм биологической надеж-

Таблица 2

ности при мышечной деятельности заключается в избыточной мобилизации углеводов из депо, что необходимо для обеспечения потребности в энергии других функциональных систем, предотвращения гипогликемических состояний и т.д. При снижении уровня глюкозы во время физической работы будет снижаться энергообеспечение других функциональных систем, обеспечивающих жизнедеятельность организма [2]. Установленное значимое различие между группами по значению глюкозы, возможно, связано с различием в интенсивности тренировочного процесса и большим потреблением углеводовсодержащих продуктов среди спортсменов.

Особого внимания заслуживает липидный статус крови спортсменов. У профессиональных спортсменов липидный статус был признан более благоприятным по сравнению с соответствующим полу и возрасту населением, ведущим сидячий образ жизни [8, 12]. У спортсменов более низкие уровни ТГ, ЛПНП и сопоставимые или более высокие уровни ЛПВП в крови [12, 19]. Известно, что ЛПНП способствуют образованию атеросклеротических бляшек, а ЛПВП как антиатерогенные частицы -освобождению клеток от избытка холестерина [13]. Вышеуказанные утверждения объясняют высокие значения ЛПВП, низкие ЛПНП и близкие к нижней границе нормальных значений показатели ТГ в группе спортсменов, а также более низкие ЛПВП и высокий КА по сравнению со спортсменами в группе начинающих. Показано, что существенная часть холестерина у спортсменов участвует в биосинтезе стероидных половых гормонов и кортикостероидов, в формировании клеток крови (эритроцитов), образовании секрета сальных желез и желчных кислот [7]. Перестройки липидного профиля в положительную сторону у спортсменов также связывают с реологическими свойствами крови [6]. Наряду с этим значения ЛПОНП ниже референсных в группе начинающих, возможно, связаны с интенсивностью тренировочного процесса и с недостаточным поступлением насыщенных жирных кислот с пищей.

Заключение. По результатам исследования студентов, занимающихся боксом, выявлены метаболические изменения, характеризующиеся преобладанием анаболических процессов, оптимальным липидным профилем и характерной ферментемией у спортсменов, позволяющие утверждать о сформировавшихся адаптационно-ме-

таболических перестройках к тренировочным нагрузкам, также о незавершенности метаболических перестроек в группе начинающих, проявляющейся низкими значениями мочевины, ЛПОНП и повышением значения КДР.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Алиев И.С. Влияние тренировочных нагрузок на биохимические показатели адаптационного процесса у футболистов-подростков // Международный ж-л прикладных и фундаментальных исслед. 2022. № 1. С. 7-11; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13338> (дата обращения: 28.06.2023).
- Aliev I.S. The influence of training loads on the biochemical parameters of the adaptation process in adolescent football players // International Journal of Applied and Fundamental Research, 2022; 1:7-11.
- Головин, М.С. Влияние физических нагрузок на изменения глюкозы и лактата крови спортсменов с разным типом реагирования нервно-мышечного аппарата / М.С. Головин // Физич. культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. 2022. Т. 7, № 3. С. 77-81.
- Golovin, M. S. The effect of physical exertion on changes in blood glucose and lactate in athletes with different types of neuromuscular response / M. S. Golovin // Physical culture. Sport. Tourism. Motor recreation. 2022. Vol. 7, No. 3: 77-81.
- Ермолаева Е.Н. Кривохижина Л.В. Индикаторы повреждения при физических нагрузках различной интенсивности // Фундаментальн. исслед. 2015. №1 (9): 1815-1821.
- Ermolaeva E.N., Krivokhizhina L.V. Indicators of damage during physical exertion of various intensity //Fundamental research. 2015; 1 (9): 1815-1821.
- Курникова И.А., Кузнецова И.А., Сулейменов Е.А. Резервы адаптации в прогнозировании риска сердечно-сосудистой патологии // Там же. 2014. № 10. С. 913-919.
- Kournikova I.A. Kuznetsova I.A., Suleimenov E.A. Reserves of adaptation in predicting the risk of cardiovascular pathology // Ibid. 2014; 10: 913-919.
- Лопатина А.Б. Теоретические аспекты изменения биохимических показателей крови организма спортсменов как показатель адаптационных процессов // Педагогико-психологич. и медико-биологич. проблемы физич. культуры и спорта. 2014. № 2. С. 115-120.
- Lopatina A.B. Theoretical aspects of changes of biochemical parameters of blood of an organism as an indicator of adaptation processes // Pedagogical-psychological and medico-biological problems of physical culture and sports. 2014; 2: 115-120.
- Мельников А.А. Викулов А.Д. Взаимосвязь реологических свойств крови с параметрами липидного профиля у спортсменов // Научно-теоретич. ж-л. 2002. №2. <http://sportlib.info/Press/TPFK/2002N2/p26,39-40.htm>
- Melnikov A.A., Vikulov A.D. Interrelation of rheological properties of blood with parameters of lipid profile in athletes // Scientific and theoretical journal. 2002; 2.
- Опарина О.Н., Кочеткова Е.Ф. Метаболические изменения в организме спортсменов при адаптации к физическим нагрузкам [Электронный ресурс] // Современные научн. исслед. и инновации. № 3. ч. 1. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2015/03/37803> (дата обращения: 02.02.2020).

snauka.ru/issues/2015/03/37803 (дата обращения: 02.02.2020).

Опарина О.Н., Кочеткова Е.Ф. Metabolic changes in the body of athletes during adaptation to physical exertion [Electronic resource] // Modern scientific research and innovation. 2020; 3. Part 1. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2015/03/37803>

8. Опарина О.Н., Тома Ж.В., Дворянинова Е.В. Влияние физической нагрузки на особенности липидного обмена у спортсменов // Международный. науч.-исслед. ж-л. 2020. №5 (95). URL: <https://research-journal.org/archive/5-95-2020-may/vliyanie-fizicheskoy-nagruzki-na-osobennosti-lipidnogo-obmena-u-sportsmenov> (дата обращения: 30.06.2023). DOI: 10.23670/IRJ.2020.95.5.032

Опарина О.Н. Тома Ж.В., Дворянинова Е.В. Influence of physical activity on the features of lipid metabolism in athletes // International Research Journal. 2020. No.5 (95).

9. Оценка уровня тревожности и параметров сердечно-сосудистой системы спортсменов различной квалификации / Н.В. Турбасова, А.С. Булыгин, И.Ю. Ревнивых [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. 2019. Т. 19, № 4. С. 14-19. DOI: 10.14529/hsm190402

Assessment of the Level of Anxiety and Parameters of the Cardiovascular System of Athletes of Various Qualifications / Turbasova N.V., Bulygin A.S., Revnivikh I.Yu. [et al.] // Human. Sport. Medicine. 2019. Vol. 19. No. 4:14-19.

10. Сывороточное содержание мочевины и абсолютное содержание циркулирующих CD4+ клеток как биомаркеры уровня спортивных достижений у единоборцев международного уровня / С.П. Алпатов, А.Г. Кочетов, И.В. Коновалов и др. // Там же. 2022. Т. 22, № 2. С. 46-54. DOI: 10.14529/hsm220205

Serum urea and absolute count of circulating CD4+ cells as biomarkers of sports performance in international level combat athletes / Alpatov S.P., Kochetov A.G., Kononov IV., [et al.] // Ibid. 2022;22(2):46-54. (In Russ.)

11. Blood pressure in young Aboriginal and Torres Strait Islander people: analysis of baseline data from a prospective cohort study / BW Sahle, E Banks, R Williams, [et al.] // Med J Aust. 2024 Dec 11. doi: 10.5694/mja2.52558.

12. Characteristics of Blood Lipid Profiles of Professional Athletes: A Literature Review / R. Y. Varava, E. N. Livantsova, N.V. Polenova [et al.] // Current Pharmaceutical Design. 2020.Vol. 26 (1): 98-102. DOI:10.2174/1381612825666191213155232

13. Cholesterol and atherosclerosis. Historical considerations and treatment / A. Zárate, L. Manuel-Apolinar, L. Basurto [et al.] // Archivos de Cardiología de Mexico. 2016. Vol. 86 (2): 163-169.

14. Chronic effects and optimal dosage of strength training on SBP and DBP: a systematic review with meta-analysis. P.A. Oliver-Martínez, D.J. Ramos-Campo, L.M. Martínez-Aranda [et al.] // Journal of Hypertension. 2020. Vol. 38(10): 1909-1918. DOI:10.1097/HJH.0000000000002459. PMID: 32890263.

15. Could Biochemical Liver Profile Help to Assess Metabolic Response to Aerobic Effort in Athletes? / T. Chamera, M. Spieszny, T. Kloczek [et al.] // Journal of Strength and Conditioning Research. 2014. Vol. 28(8): 2180-2186. DOI: 10.1519/JSC.0000000000000398

16. Exercise Hypertension in Athletes / K. Keller, K. Hartung, L. del Castillo Carillo [et al.] // Journal of Clinical Medicine. 2022. Vol. 11(16). <https://doi.org/10.3390/jcm11164870>

17. Franchini E. Effects of High-Intensity Interval Training on Olympic Combat Sports Athletes' Performance and Physiological Adaptation:

A Systematic Review / E. Franchini, S. Cormack, M.Y. Takito // Journal of Strength and Conditioning Research. 2019; 33(1):242-252. DOI: 10.1519/JSC.0000000000002957

18. Integrative biology of exercise. Hawley John A, et al. Cell. 2014;159(4):738-49. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.029>.

19. Metabolic markers in sports medicine / G. Banfi, et al. // Advances in Clinical Chemistry.

2012. 56: 1-54. DOI:10.1016/b978-0-12-394317-0.00015

20. Metabolite Concentration Changes in Humans After a Bout of Exercise: a Systematic Review of Exercise Metabolomics Studies. / Schraner, D., Kastenmüller, G., Schönfelder, M. et al. // Sports Med - Open 6, 11 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40798-020-0238-4>

21. Post-effort changes in activity of traditional

diagnostic enzymatic markers in football players' blood / T. Chamera, M. Spieszny, T. Kloczek [et al.] // Journal of Medical Biochemistry. 2015; Vol. 34: 179-190. DOI: 10.2478 / jomb-2014-0035

22. Tracking Health, Performance and Recovery in Athletes Using Machine Learning / D.V. Petrovsky, V.I. Pustovoyt, K.S. Nikolsky [et al.] // Sports (Basel). 2022. Vol. 10(10):160. DOI: 10.3390/sports10100160.

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.07

УДК 612.59:612.115.2

Н.Н. Мельникова

ИЗУЧЕНИЕ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА У КРЫС В УСЛОВИЯХ ИНДУЦИРОВАННОЙ ОБЩЕЙ УМЕРЕННОЙ ГИПОТЕРМИИ

Использование индуцированной гипотермии в клинике может приводить к коагулопатии, увеличивая риск пери- и послеоперационных кровотечений. Целью работы было изучение влияния охлаждения организма до умеренной степени гипотермии на состояние системы гемостаза у крыс. Определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое (ТВ), протромбиновое время (ПВ) при достижении ректальной температуры 32°C и после пролонгированной двухчасовой гипотермии при поддержании температуры животного на этом же уровне. Показано, что при охлаждении животных до стадии умеренной гипотермии происходит повышение АЧТВ, ТВ и ПВ, что указывает на развитие гипокоагуляционных сдвигов и ухудшение вторичного звена гемостаза. При пролонгировании гипотермического воздействия наблюдается снижение параметров АЧТВ, ТВ и ПВ от достигнутых показателей, что, вероятно, свидетельствует о некотором подавлении реакций коагуляции при продолжительном воздействии умеренной гипотермии на организм. Предполагается, что нарушение выработки тромбина может являться ключевым фактором коагулопатии при гипотермии.

Ключевые слова: умеренная гипотермия, система гемостаза, крысы

The use of induced hypothermia in clinical practice can lead to coagulopathy, increasing the risk of peri- and postoperative bleeding. The aim of this study was to investigate the effect of cooling the body to moderate hypothermia on the hemostatic system in rats. Activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), and prothrombin time (PT) were determined upon reaching a rectal temperature of 32°C and after prolonged two-hour hypothermia while maintaining the animal's temperature at the same level. It was shown that cooling the animals to moderate hypothermia resulted in an increase in activated partial thromboplastin time, thrombin time, and prothrombin time, indicating the development of hypocoagulation shifts and impairment of the secondary hemostasis. With prolonged hypothermic exposure, a decrease in APTT, TT, and PT parameters from the achieved values was observed, which probably indicates some suppression of coagulation reactions with prolonged exposure to moderate hypothermia. It is suggested that impaired thrombin generation may be a key factor in hypothermia-induced coagulopathy.

Keywords: moderate hypothermia; hemostatic system; rats.

Для цитирования: Мельникова Н.Н. Изучение коагуляционного гемостаза у крыс в условиях индуцированной общей умеренной гипотермии. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 27-31. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.07>

Введение. В формирование срочного ответа на общее переохлаждение организма вовлекаются все органы и ткани. Однако в условиях общей гипотермии организма состояние сердечно-сосудистой системы является ключевым для обеспечения адекватного функционирования других органов и систем [10, 18, 26]. При этом для обеспечения адекватности трофики тканей важное значение имеет система гемостаза [2, 19]. Многочисленные исследования показали, что поддержа-

ние организма в состоянии легкой гипотермии может оказывать защитное действие на поврежденную мозговую ткань [14, 25, 28, 29]. Однако гипотермия, используемая в хирургической практике для защиты от ишемического повреждения, например при операциях на аорте с остановкой кровообращения, часто приводит к коагулопатии, которая является одним из основных опасных для жизни осложнений [12]. Низкая температура (Т) тела изменяет агрегацию тромбоцитов и снижает активность ферментов в реакциях коагуляционного каскада [22, 23], эти изменения неизбежно повышают риск периоперационного кровотечения.

Считается [26, 27], что при гипотермическом состоянии снижается свертываемость крови, ухудшается первич-

ный и вторичный гемостаз, снижается функция тромбоцитов. Ряд исследований на животных подтверждает ослабление маркеров гемостаза во время гипотермии [20, 23, 33], однако некоторые работы [17, 24] с использованием гипотермии на экспериментальных моделях травмы и/или геморрагического шока этого не показали. Другие экспериментаторы показывают [9], что усиление кровотечений при умеренно пониженных температурах (33-37°C) в первую очередь является результатом дефекта адгезии тромбоцитов, а не снижения активности ферментов или активации тромбоцитов. Однако при Т ниже 33°C коагулопатии способствуют, вероятно, как снижение функции тромбоцитов, так и снижение активности ферментов.

МЕЛЬНИКОВА Надежда Николаевна — к.б.н., с.н.с., Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН. 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. MelnikovaNN@infran.ru, ORCID: 0000-0001-6412-529X.

Отмечается [7], что при гипотермии происходит снижение объема циркулирующей крови, возникает гемоконцентрация, проявлением которой является увеличение вязкости крови и гематокрита, а длительно существующий спазм сосудов (в наибольшей степени подвержены мелкие венозные сосуды) приводит к отморожениям и тромбообразованию. Также риск возникновения тромбозов повышается при наличии послеоперационной гипотермии у пациента, перенесшего продолжительное операционное вмешательство, сопровождавшееся кровопотерей [31].

Исследования крови, которая была взята при нормальной температуре организма и затем инкубировалась при различных температурах, дали противоречивые результаты [1, 21]. Было показано, что T неоднозначным образом действует на активирующие и ингибирующие обратимые реакции гемостаза. Так, при гипотермии снижается скорость реакции изменения формы тромбоцита из дисковидной в сферическую, однако активация тромбоцитов человека различными агонистами приводит к ускорению их агрегации.

Тромбоэластография как методика, определяющая динамику взаимодействия всех компонентов гемостаза, выявила [13, 30, 34] снижение коагуляции с замедленным образованием тромба во время гипотермии. У здоровых испытуемых прогрессирующая задержка тромбообразования началась только при снижении T ниже 30°C [16]. Было подтверждено [11], что нарушения свертывания крови при гипотермии были связаны с пониженной скоростью образования сгустка, уменьшением прочности сгустка и нарушениями фибринолиза.

Глубокое изучение системы гемостаза при различных условиях окружающей среды, в том числе и при гипотермических состояниях, в нашей стране проводится барнаульскими исследователями, показавшими стереотипную стресс-реакцию системы гемостаза в ответ на однократное пороговое воздействие стрессора [8]. Кроме того, было выявлено [5], что в процессе последовательного охлаждения при иммерсионной гипотермии изменения в системе гемостаза носят фазный характер, переходя от гипокоагуляции (в условиях гипотермии легкой степени) к тромбинемии (при умеренной и глубокой степени гипотермии), с последующим исчезновением признаков активации свертывания при сверхглубокой степени гипотермии. При иммерсион-

ном охлаждении крыс до ректальной температуры 30°C регистрировалось [4] увеличение агрегационной способности тромбоцитов и концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов при уменьшении времени их полимеризации, что характеризует смещение гемостатического потенциала крови в сторону гиперкоагуляции. При охлаждении животных в воздушной среде до $T 30^{\circ}\text{C}$ агрегационная способность тромбоцитов существенно снижалась относительно нормотермии.

Противоречивые выводы исследователей о влиянии гипотермии на гемостаз могут объясняться способами достижения гипотермии, ее продолжительностью и степенью снижения температуры. Использование гипотермии в клинике однозначно свидетельствует [29], что очень легкая гипотермия (до 35°C) не влияет на коагуляцию, и при более низких температурах может начаться умеренная дисфункция тромбоцитов.

Целью работы было изучение влияния охлаждения организма до умеренной степени гипотермии на состояние системы гемостаза. В задачи входило определение показателей гемостаза (АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ – тромбиновое время, ПВ – протромбиновое время) при достижении $T 32^{\circ}\text{C}$ и после пролонгированной двухчасовой гипотермии при поддержании температуры на этом же уровне.

Материалы и методы исследования. Эксперименты были проведены на крысах-самцах линии Wistar массой 300–320 г из биокolleкции «Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по контролю над содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол № 12/19 от 19.12.2022 г.).

Наркотизированных крыс (уретан, в/б, 1000 мг/кг) охлаждали с помощью пакетов со льдом. Время достижения целевой T составляло 30 мин, после чего пакеты со льдом снимались, и животные находились при комнатной температуре на термостатируемом коврике с целью поддержания T на требуемом уровне. Для оценки показателей гемостаза (АЧТВ, ПВ, ТВ) про-

изводили забор крови из печеночного синуса в норме (1-я группа, контроль, $n=7$), при достижении $T 32^{\circ}\text{C}$ (2-я группа, $n=8$) и спустя 2 ч поддержания T на уровне 32°C (3-я группа, $n=8$).

Как дополнительный критерий функциональной активности тромбоцитов были измерены PDW (platelet distribution width – ширина распределения тромбоцитов по объему), MPV – (mean platelet volume – средний объем тромбоцитов). Количество тромбоцитов, PDW, MPV определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-30 Vet («Mindray Animal Care», Китай). Кровь для гематологического исследования стабилизировали раствором ЭДТА в концентрации 2 мг/мл цельной крови. Для исследования коагуляционного звена гемостаза кровь в объеме 5 мл собирали в пробирку, содержащую 0,11 М (3,8 %) раствора цитрата натрия (соотношение крови и цитрата 9:1) и центрифугировали 10 мин со скоростью 3000 об/мин. Определение ПВ, ТВ и АЧТВ производили на коагулометре КоаТест-4 (НПЦ «Астра», Уфа, Россия) с помощью стандартных наборов реагентов ДДС фирмы «Диакон» (Пушино, Россия).

При статистической обработке данных использовался пакет программ STATISTICA 6.0, для выявления различий между группами – непараметрический критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Все экспериментальные данные представлены как средняя $\pm$ ошибка средней ($M \pm SE$).

Результаты и обсуждение. Коагулопатия, которая часто наблюдается при случайной гипотермии и ацидозе, может быть вызвана снижением количества и/или функции тромбоцитов, синтезом/деградацией тромбина и фибриногена, а также специфическим воздействием на различные факторы свертывания крови [20]. Мы разработали нашу экспериментальную модель гипотермии, чтобы изучить, изменяется ли при индуцированной общей гипотермии по сравнению с нормотермией коагуляционное звено гемостаза, нарушения которого могут привести к усилению кровотечения при использовании охлаждения организма в клинике.

В отличие от легкой степени гипотермии [32] умеренная гипотермия значительно подавляет гемодинамические реакции, особенно при использовании общей анестезии. В нашем эксперименте при охлаждении анестезированных крыс до $T 32^{\circ}\text{C}$ (рис. 1)

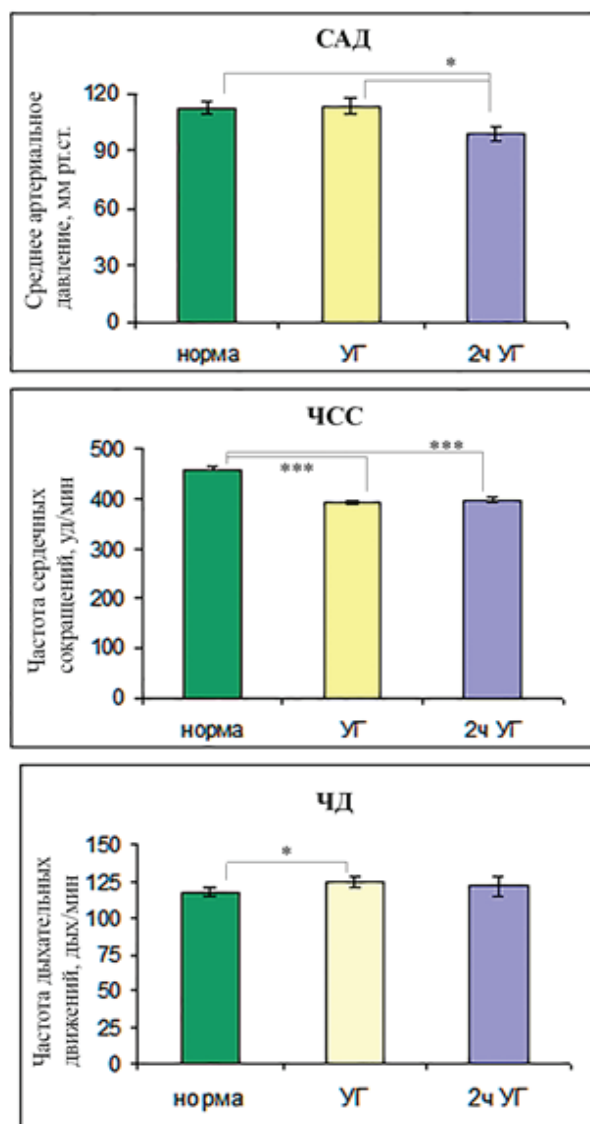


Рис. 1. Влияние умеренной гипотермии на показатели САД, ЧСС и ЧД у крыс.
Примечание. В рис.1-2: УГ – умеренная гипотермия при достижении $T\ 32^{\circ}\text{C}$; 2ч УГ – пролонгирование умеренной гипотермии на уровне $T\ 32^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч

было отмечено снижение ЧСС на 15% ($p < 0,001$) по сравнению с нормой и увеличение ЧД на 14 % ($p < 0,05$), при этом САД не изменялось. Пролонгирование гипотермии на уровне $T\ 32^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч способствовало снижению САД на 13 % ($p < 0,05$), тогда как большего изменения ЧСС и ЧД не последовало.

В представленной работе мы определяли ряд параметров коагуляционного звена гемостаза (АЧТВ, ТВ, ПВ). ТВ отражает взаимодействие тромбина с фибриногеном – конечного этапа свертывания крови. ПВ измеряет время, необходимое для образования сгустка в присутствии тромбопластинок-кальциевой смеси, которая обеспечивает функционирование внешнего каскада формирования фибрина. АЧТВ

измеряет время, необходимое для образования сгустка в присутствии активатора внутреннего пути свертывания крови и кальция, и оценивает способность формировать фибрин посредством последовательного взаимодействия ряда факторов свертывания крови [3].

Результаты данного исследования позволяют утверждать, что снижение температуры тела до степени умеренной гипотермии оказывает значительное влияние на активность внешнего и внутреннего путей свертывания крови крыс. При оценке показателей коагуляционного гемостаза охлажденных до $T\ 32^{\circ}\text{C}$ крыс (2-я группа) было установлено (рис. 2) удлинение АЧТВ на 29%, ТВ на 41, ПВ на 17% ($p < 0,001$). При пролонгировании умеренной гипотермии (3-я группа) показатели АЧТВ и ПВ возвратились к норме, тогда как ТВ остался повышенным (на 30% от нормы).

В исследовании [4] была показана фазность изменений в системе гемостаза в зависимости от длительности однократного холодового воздействия, необходимого для достижения той или иной степени гипотермии. Гипокоагуляционные сдвиги, регистрируемые на начальных этапах гипотермии, по мере снижения температуры тела сменяются развитием состояния тромботической готовности. В нашем эксперименте, когда T снижалась и поддерживалась на уровне 32°C , мы наблюдали аналогичные изменения АЧТВ, ТВ, ПВ, что свидетельствует о гипокоагуляционных сдвигах при умеренной степени гипотермии.

Исследование по изучению коагуляционного гемостаза при более

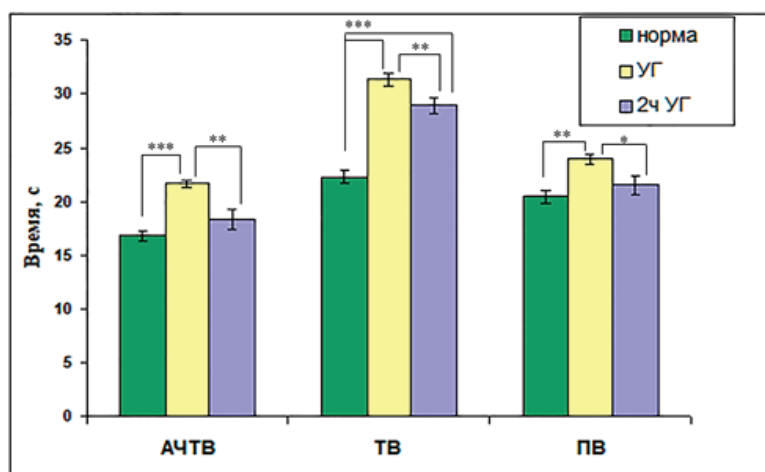


Рис. 2. Изменение показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), протромбинового времени (ПВ) при умеренной гипотермии у крыс

высокой T у кроликов [32] показало, что кратковременная лёгкая гипотермия влияет на механизм свёртывания крови в клинически незначительной степени. При использовании легкой гипотермии [15] у пациентов с черепно-мозговой травмой в течение 2 дней происходило удлинение показателей ПВ и АЧТВ, а при увеличении времени температурного воздействия до 5 дней ПВ и АЧТВ существенно снижались (более 35 %), что, вероятно, свидетельствует о наличии зависимости коагуляционного звена гемостаза от времени индуцированной гипотермии. Наше исследование при более низкой T также показало зависимость АЧТВ и ТВ от продолжительности гипотермического воздействия.

Гипотермия снижает активность ферментов в реакциях коагуляционного каскада [18]. Ферменты, как и все биохимические реакции, замедляются при понижении температуры. В целом нарушение выработки тромбина является одним из основных факторов, способствующих коагулопатии при гипотермии. Замедление активности этого ключевого фермента приводит к нарушению всего каскада свертывания крови, увеличению времени свертывания и повышению риска кровотечения. Анализ кинетических кривых, характеризующих выработку тромбина и образование комплекса тромбин-антитромбин [22], показал, что гипотермия в диапазоне T от 36°C до 31°C постепенно замедляла выработку тромбина, о чем свидетельствовали время свертывания, время достижения пика тромбина и ПВ, которые увеличивались у всех испытуемых. Наша работа также подтверждает идею о том, что нарушение выработки тромбина может быть ключевым фактором коагулопатии, вызванной гипотермией, поскольку максимальные изменения коагуляционного звена гемостаза при гипотермии касались увеличения ТВ как при достижении T 32°C , так и при пролонгировании умеренной гипотермии на уровне T 32°C в течение 2 ч.

Результаты, полученные *in vitro*, в изолированных гипотермических тромбоцитах [35], показали температурно-зависимое снижение выработки тромбина: в гипотермических образцах тромбоцитов выработка тромбина была на 25% (33°C) и 68% (23°C) ниже по сравнению с нормотермическими образцами тромбоцитов. Эти результаты приводят к выводу, что при гипотермии надлежащий микрососудистый гемостаз может быть изначально отсрочен из-за задержки фазы инициа-

ции тромбина, т.е. умеренная гипотермия приводит к задержке выработки тромбина на начальном этапе. Наше исследование подтвердило, что индуцированная гипотермия в первую очередь влияет на скорость образования тромбина, вероятно, эти изменения носят временный характер.

Гипотермия оказывает значительное влияние как на свертываемость крови, так и на гемореологию. По данным [18], увеличение вязкости крови при снижении температуры тела приводит к гематологической концентрации и увеличению гематокрита. В нашем исследовании мы также получили увеличение гематокрита на 8% при достижении T 32°C (2-я группа) и на 15% при пролонгировании гипотермии (3-я группа).

Холодовой стресс, стимулируя выброс катехоламинов, таких как адреналин и норадреналин, может приводить к увеличению сосудистого сопротивления и уменьшению кровотока в периферических сосудах [6]. В результате этого тромбоциты могут задерживаться в сосудах, что может способствовать их разрушению и снижению их количества в крови. Кроме того, тромбоцитопения при гипотермии может возникнуть за счет секвестрации тромбоцитов [18], и это, в свою очередь, может привести к неравномерному распределению тромбоцитов в сосудах. В нашей работе мы зафиксировали значительное снижение числа тромбоцитов (на 80% во 2-й группе и на 92% в 3-й, $p < 0,001$). Соответственно, риск кровотечения на холоде может повышаться за счет снижения количества самих тромбоцитов, а, следовательно, возможности тромбоцитов адгезировать и образовывать тромбы. Необходимо отметить, что значения среднего объема тромбоцита и ширина распределения тромбоцитов по объему при гипотермическом воздействии отличались от исходных незначительно (в пределах 5-9%).

Таким образом, показано, что ряд ферментативных реакций коагуляционного каскада ингибируется индуцированной общей умеренной гипотермией, о чем свидетельствует значимое удлинение ПВ, АЧТВ и ТВ при снижении T у крыс до 32°C и сохранении увеличенного показателя ТВ при пролонгировании умеренной гипотермии на уровне T 32°C в течение 2 ч. Полагаем, что при диагностике и ведении пациентов с пониженной температурой тела следует учитывать удлинение времени свёртывания крови и риски периперационного кровотечения.

Выводы:

1. При однократном кратковременном охлаждении наркотизированных крыс до T 32°C (до стадии умеренной гипотермии) происходит повышение активированного частичного тромбопластинового времени, тромбоинового и протромбинового времени, что указывает на развитие гипокоагуляционных сдвигов и ухудшение вторичного звена гемостаза.

2. Во время поддержания T на уровне 32°C в течение 2 ч наблюдается снижение параметров АЧТВ, ТВ и ПВ от достигнутых показателей, что, вероятно, свидетельствует о некоей трансформации реакций коагуляции при продолжительном воздействии умеренной гипотермии на организм.

3. При достижении границы умеренной гипотермии основные изменения могут быть связаны с нарушением выработки тромбина, что может являться ключевым фактором коагулопатии при гипотермии.

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411787-0-3.1.8).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Влияние температуры на тромбоцитарный гемостаз, индуцированный различными агонистами / Добрылко И.А., Волкова А.А., Герда Б.А., Михайлова Д.Н., Гамбарян С.П., Миндукшев И.В. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024. № 23(1). С. 92-98. doi: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-92-98.
2. The influence of temperature on platelet hemostasis induced by various agonists / Dobrylko I.A., Volkova A.A., Gerda B.A. [et al.] // Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2024. No. 23(1). P. 92-98.
3. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с.
4. Kuznik B.I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in norm and pathology. Chita: Express Publishing House, 2010. 832 p.
5. Лабораторные методы исследования системы свертывания крови: Методические рекомендации АТГПСС им. А.Шмидта-Б.А.Кудряшова. / Под ред. Бокарева И.Н. 2-е изд. М., 2011.
6. Laboratory methods for studying the blood coagulation system: Methodical recommendations of the A.Schmidt-B.A.Kudryashov Russ Acc. of Thrombosis, Hemorrhages and Vascular Pathology. Edited by I.N. Bokarev. 2nd edition. Moscow, 2011.
7. Лычева Н.А., Шахматов И.И., Киселев В.И. Влияние среды охлаждения на состояние системы гемостаза у крыс // Бюллетень сибир-

- ской медицины. 2017. № 16(1). С. 50-58. doi: 10.20538/1682-0363-2017-1-50-58.
- Lycheva N.A., Shakhmatov I.I., Kiselev V.I. Influence of cooling medium on rat hemostatic system // *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017. No. 16(1). P. 50-58.
5. Назарова И.А., Лычева Н.А., Томилова И.Н. Глубокая гипотермия и ее влияние на систему гемостаза крыс // *Труды молодых ученых АГМУ*. 2017. №14. С. 12-15.
- Nazarova I.A., Lycheva N.A., Tomilova I.N. Deep hypothermia and its effect on the hemostasis system of rats // *Works of young scientists of AGMU*. 2017. No. 14. P. 12-15.
6. Структурно-морфологические особенности изменений сосудов в условиях гипотермического повреждения / Бондаренко Д.Н., Корсикив Н.А., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Бабкина А.В., Долгатова Е.С., Бобров И.П. // *Scientist*. 2023. № 4(26). С. 6-14.
- Structural and morphological features of vascular changes under conditions of hypothermic injury / Bondarenko D.N., Korsikov N.A., Lepilov A.V. [et al.] // *Scientist*. 2023. No. 4(26). P. 6-14.
7. Чудаков А.Ю. К вопросу о влиянии холода на кровь // *Вектор научной мысли*. 2023. № 4(4). С. 105-128. doi: 10.58351/2949-2041.2023.4.4.010.
- Chudakov A.Yu. On the effect of cold on blood // *J Vector of Sci Thought*. 2023. No. 4(4). P. 105-128.
8. Шахматов И.И., Киселев В.И. Универсальные механизмы реагирования системы гемостаза на действие различных стрессоров // *Бюллетень медицинской науки*. 2017. № 1(5). С. 14-19.
- Shakhmatov I.I., Kiselev V.I. Universal mechanisms of response of the hemostasis system to the action of various stressors // *Bulletin of Medical Science*. 2017. No. 1(5). P. 14-19.
9. Wolberg A.S., Meng Z.H., Monroe D.M., Hoffman. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function // *J Trauma*. 2004. No. 56(6). P. 1221-1228. doi: 10.1097/01.ta.0000064328.97941.fc.
10. Accidental hypothermia: 2021 update / Paal P., Pasquier M., Darocha T. [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022. No. 19(1). P. 501. doi: 10.3390/ijerph19010501.
11. Adaptation of global hemostasis to therapeutic hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest: Thromboelastography study / Trąbka-Zawicki A., Tomala M., Zeliaś A. [et al.] // *Cardiol J*. 2019. No. 26(1). P. 77-86. doi: 10.5603/CJ.a2017.0080.
12. Cerebral protection strategies in aortic arch surgery-past developments, current evidence, and future innovation / Werner P., Winter M., Mahr S. [et al.] // *Bioengineering (Basel)*. 2024. No. 11(8). P. 775. doi: 10.3390/bioengineering11080775.
13. Coagulation under mild hypothermia assessed by thromboelastometry / Nitschke T., Groene P., Acevedo A.C. [et al.] // *Transfus Med Hemother*. 2021. No. 48(4). P. 203-209. doi: 10.1159/000513922.
14. Current advances in the use of therapeutic hypothermia / Lundbye J., Badjatia N., Polderman K.H., Lyden P. // *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2020. No. 10(1). P. 2-5. doi: 10.1089/ther.2019.29070.jjl.
15. Li Z., Ji X., Zheng T., Zhang Y., Li Z. Effect of long-term and short-term mild hypothermia in severe traumatic brain injury: a comparative study // *Chinese Intensive Care Medicine*. 2019. No. 31(12). P. 1440-1444. doi: 10.3760/cma.j.isn.2095-4352.2019.12.002.
16. Hypothermic anticoagulation: testing individual responses to graded severe hypothermia with thromboelastography / Ruzicka J., Stengl M., Bolek L. [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012. No. 23(4). P. 285-289. doi: 10.1097/MBC.0b013e328351885a.
17. Induced hypothermia does not impair coagulation system in a swine multiple trauma model / Mohr J., Ruchholtz S., Hildebrand F. [et al.] // *J Trauma Acute Care Surg*. 2013. No. 74. P. 1014-1020. doi: 10.1097/TA.0b013e3182826edd.
18. Ipekci A., Cakmak F. Hypothermia // *Cerrahpasa Medical Journal*. 2023. No. 47(S1). P. 27-32. doi: 10.5152/cjm.2023.23025.
19. Kander Th., Schött U. Effect of hypothermia on haemostasis and bleeding risk: a narrative review // *Journal of International Medical Research*. 2019. No. 47. P. 3559-3568. doi: 10.1177/0300060519861469.
20. Martini W.Z. The effects of hypothermia on fibrinogen metabolism and coagulation function in swine // *Metabolism*. 2007. No. 56(2). P. 214-221. doi: 10.1016/j.metabol.2006.09.015.
21. Scharbert G., Kalb M.L., Essmeister R., Kozek-Langenecker S.A. Mild and moderate hypothermia increases platelet aggregation induced by various agonists: a whole blood in vitro study // *Platelets*. 2010. No. 21(1). P. 44-48. doi: 10.3109/09537100903420269.
22. Mitrophanov A.Y., Rosendaal F.R., Reifman J. Computational analysis of the effects of reduced temperature on thrombin generation: the contributions of hypothermia to coagulopathy // *Anesth Analg*. 2013. No. 117(3). P. 565-574. doi: 10.1213/ANE.0b013e31829c3b22.
23. Model of trauma-induced coagulopathy including hemodilution, fibrinolysis, acidosis, and hypothermia: Impact on blood coagulation and platelet function / Shenkman B., Budnik I., Einav Y. [et al.] // *J Trauma Acute Care Surg*. 2017. No. 82(2). P. 287-292. doi: 10.1097/TA.0000000000001282.
24. Park K.H., Lee K.H., Kim H. Effect of hypothermia on coagulatory function and survival in Sprague-Dawley rats exposed to uncontrolled haemorrhagic shock // *Injury*. 2013. No. 44. P. 91-96. doi: 10.1016/j.injury.2011.11.016.
25. Part 1: executive summary: 2020 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care / Merchant R.M., Topjian A.A., Panchal A.R. [et al.] // *Circulation*. 2020. No. 142(16, S2). P. S337-357. doi: 10.1161/CIR.0000000000000918.
26. Physiological changes in subjects exposed to accidental hypothermia: an update / Bjertnæs L.J., Næshheim T.O., Reiherth E. [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. 2022. No 9:824395. doi: 10.3389/fmed.2022.824395.
27. Kander T., Dankiewicz J., Friberg H., Schött U. Platelet aggregation and clot formation in comatose survivors of cardiac arrest treated with induced hypothermia and dual platelet inhibition with aspirin and ticagrelor: a prospective observational study // *Crit Care*. 2014. No. 18(5). P. 495. doi: 10.1186/s13054-014-0495-z.
28. Polderman K.H. Hypothermia and coagulation // *Crit Care Med*. 2012. No. 16 (S2). P. A20. doi: 10.1186/cc11278.
29. Polderman K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia // *Crit Care Med*. 2009. No. 37(S7). P. S186-202. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241.
30. Hui S., Zhang Q., Lang J., Yi J. Temperature effect on coagulation function in mild hypothermic patients undergoing thoracic surgeries: thromboelastography (TEG) versus standard tests // *Perioper Med (Lond)*. 2024. No. 13(1). P. 55. doi: 10.1186/s13741-024-00405-8.
31. Li L., Chen X., Ma W., Li Y. The effects of hypothermia in thrombosis: a systematic review and meta-analysis // *Ann Palliat Med*. 2021. P. 1925. doi: 10.21037/apm-21-1925.
32. The effects of mild hypothermia on coagulation tests and haemodynamic variables in anaesthetized rabbits / Staikou C., Paraskevas A., Donta I. [et al.] // *West Indian Med J*. 2011. No. 60(5). P. 513-518.
33. The influence of induced hypothermia for hemostatic function on temperature-adjusted measurements in rabbits / Shimokawa M., Kitaguchi K., Kawaguchi M. [et al.] // *Anesth Analg*. 2003. No. 96(4). P. 1209-1213. doi: 10.1213/01.ANE.0000050767.86196.AF.
34. Quine E.J., Murray L., Trapani T., Cooper D.J. Thromboelastography to assess coagulopathy in traumatic brain injury patients undergoing therapeutic hypothermia // *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2021. No. 11(1). P. 53-57. doi: 10.1089/ther.2020.0025.
35. Whelihan M.F., Kiankhooy A., Brummel-Ziedins K.E. Thrombin generation and fibrin clot formation under hypothermic conditions: an in vitro evaluation of tissue factor initiated whole blood coagulation // *J Crit Care*. 2014. No. 29(1). P. 24-30. doi: 10.1016/j.jccr.2013.10.010.

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.08

УДК 616.36–089:616.61-089

Б.Д. Хагвердиев, Н.А. Гасымов

ИНДЕКС ХРУПКОСТИ И ЕГО РОЛЬ В НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИИ ОСТРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

В исследовании приняли участие пациенты в возрасте старше 62 лет с острыми заболеваниями органов брюшной полости, которым было проведено хирургическое лечение. Пациенты были разделены на две группы на основании индекса хрупкости по шкале Эдмонта. Осложнения классифицировались по системе Clavien-Dindo. Оценивались ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения. Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде 2-й и 3-й степени тяжести были значительно больше у пациентов с высоким индексом хрупкости, а осложнения 1-й степени чаще встречались у пациентов без хрупкости. В группе с высоким индексом хрупкости наблюдались неудовлетворенные отдаленные результаты, включая повышение риска повторной госпитализации и снижение функционального статуса. Оценка хрупкости играет ключевую роль в улучшении послеоперационных результатов у пожилых пациентов с острыми заболеваниями органов брюшной полости.

Ключевые слова: пожилые, оценка хрупкости, неотложная хирургия, абдоминальные заболевания, результаты.

The study involved patients over the age of 62 years with acute diseases of the abdominal cavity, who underwent surgical treatment. The patients were divided into two groups based on the Edmonton fragility index. Complications were classified according to the Clavien-Dindo system. The immediate and long-term results of surgical treatment were evaluated. Complications in the immediate postoperative period of the 2nd and 3rd degrees of severity were significantly greater in patients with a high fragility index, and complications of the 1st degree were more common in patients without fragility. In the group with a high fragility index, unsatisfied long-term results were observed, including an increased risk of re-hospitalization and a decrease in functional status. Fragility assessment plays a key role in improving postoperative outcomes in elderly patients with acute abdominal diseases.

Keywords: elderly, frailty assessment, emergency surgery, abdominal diseases, results.

Для цитирования: Хагвердиев Б.Д., Гасымов Н.А. Индекс хрупкости и его роль в неотложной хирургии острых заболеваний брюшной полости у пожилых пациентов. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 32-36. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.08>

Введение. Понимание роли старческой хрупкости имеет первостепенное значение в неотложной хирургии, особенно у пожилых пациентов с острыми заболеваниями брюшной полости. Острые заболевания органов брюшной полости, такие как аппендицит или кишечная непроходимость, представляют значительную угрозу для здоровья пожилого населения из-за возрастных физиологических изменений и сопутствующих заболеваний. Лечение таких состояний часто требует срочного хирургического вмешательства, и наличие хрупкости может усложнить тактику лечения и повлиять на исходы у пациентов [3, 11, 14].

Хрупкость, которая часто характеризуется снижением физиологического резерва и повышенной уязвимостью

к стрессовым факторам, является серьезной проблемой в хирургическом лечении. У пожилых пациентов с нарастающей хрупкостью могут наблюдаться снижение функционального статуса, замедленное заживление ран и повышенная восприимчивость к послеоперационным осложнениям, таким как инфекции и делирий. Кроме того, оценка хрупкости в предоперационном периоде имеет решающее значение для стратификации риска и принятия обоснованных решений относительно целесообразности хирургического вмешательства и подходов к периоперационному уходу [6, 10, 15, 18].

Цель: проведение сравнительного исследования влияния хрупкости на результаты хирургического вмешательства у двух групп пожилых пациентов с острыми заболеваниями брюшной полости, в частности определение связи между хрупкостью и частотой хирургических осложнений, смертностью и обращением за медицинской помощью с применением проверенных инструментов, таких как Эдмонтонская шкала хрупкости.

Материал и методы. Материалом исследования послужили пациенты в

возрасте старше 62 лет, у которых развились острые хирургические заболевания органов брюшной полости. Все пациенты были доставлены в больницу для обследования и лечения. Наряду с другими обследованиями у всех пациентов был исследован «индекс хрупкости» по шкале Эдмонта. У 68 пациентов индекс хрупкости был рассчитан ниже 7, что означает отсутствие признаков хрупкости согласно шкале Эдмонта. Среди пациентов, обратившихся в 2021 г., у 86 чел. индекс хрупкости превышал 7, что указывает на присутствие старческой хрупкости.

Антропометрические показатели пациентов без хрупкости были следующими: средний возраст пациентов составил $69,3 \pm 0,8$ года, варьируясь от 62 до 87 лет. Среди пациентов без хрупкости преобладали мужчины ($n=48$; 70,6%). Число женщин было примерно в 3 раза меньше ($n=20$; 29,4%).

У пациентов с индексом хрупкости более 7, т.е. с признаками старческой хрупкости, средний возраст составил $69,7 \pm 0,71$ года, варьируясь от 62 до 87 лет. Среди пациентов с хрупкостью мужчины составили 54 чел. (62,8%), женщины – 32 чел. (37,2%).

Заболеваемость острыми забо-

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, AZ1012, Азербайджанская Республика, г. Баку, проспект Тбилиси, 3165: **ХАГВЕРДИЕВ Бахтияр Давидович** – к.м.н., докторант, med_avtor@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-4075-9770>, **ГАСЫМОВ Назим Акиф оглы** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ректор, <https://orcid.org/0000-0002-1233-656X>.

леваниями брюшной полости среди сравниваемых групп представлена в табл. 1.

Для оценки хрупкости пожилых людей использовалась Эдмонтонская шкала хрупкости (EFS), которая является широко применяемым инструментом для определения уровня хрупкости у пожилых пациентов [2]. Шкала состоит из 10 пунктов, каждый из которых оценивается по шкале от 0 до 1 или от 0 до 2 в зависимости от конкретного вопроса. Вопросы включают оценку когнитивного статуса, функциональной независимости, подвижности, удержания, социальной поддержки и использования лекарственных препаратов. Общий балл варьируется от 0 до 17, при этом более высокие значения указывают на большую степень хрупкости [12].

Лечение обеих групп пациентов проводилось одной больничной бригадой, что обеспечивало единообразие хирургического подхода и послеоперационного ухода. Всем пациентам были выполнены операции по медицинским показаниям. Хирургические операции в группах пациентов с отсутствием хрупкости и индексом хрупкости выше 7 представлены в табл. 2.

Статистический анализ с помощью теста Chi-Square показал следующие результаты: значение критерия хи-квадрат Пирсона = 11,679; р-значение = 0,020. Поскольку $p < 0,05$, можно

утверждать, что между группами существует статистически значимая разница в количестве операций. Значение отношения правдоподобия = 12,155; р-значение = 0,016. Этот результат также подтверждает значимость различий ($p < 0,05$). Связь «линейное по линейному» = 1,064; р-значение = 0,302. Этот результат показывает, что линейная связь не является значимой. Таким образом, различия обусловлены распределением по категориям.

Для классификации хирургических осложнений использовалась классификация Клавиена-Диндо. Эта система, разработанная доктором Пьером Клавиеном и доктором Даниэлем Диндо в 2004 г., стала стандартным инструментом для отчетности и сравнения хирургических исходов в различных исследованиях и медицинских учреждениях [19]. Классификация разделяет осложнения на основе их клинической тяжести и необходимых вмешательств для их лечения. Согласно данной классификации, осложнения подразделяются на следующие классы:

класс I – любые отклонения от нормального течения послеоперационного периода, не требующие медикаментозного лечения и вмешательства;

класс II – осложнения, требующие медикаментозного лечения, проведения гемотрансфузии и парентерального питания (не относящиеся к классу I);

класс III – осложнения, требующие

хирургического или эндоскопического вмешательства (IIIA – вмешательства, выполненные под местной анестезией; IIIB – вмешательства, выполненные под общей анестезией);

класс IV – жизнеугрожающие осложнения (в том числе со стороны центральной нервной системы), требующие лечения в отделении интенсивной терапии (IVA – дисфункция одного органа (включая необходимость гемодиализа); IVB – полиорганная недостаточность).

Случаи с летальным исходом классифицируются как класс V.

Классификация Клавиена-Диндо предоставляет стандартизированный и объективный способ оценки тяжести послеоперационных осложнений, что облегчает сравнение между различными исследованиями и помогает клиницистам и исследователям лучше понять влияние хирургических вмешательств на результаты лечения пациентов [19].

Вторичными критериями оценки являлись продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии, параметры гемодинамики, частота дыхания, время до начала самостоятельного приема пищи и время до первого акта дефекации.

Все числовые показатели, полученные в ходе исследования, располагались в порядке вариации, и для каждого ряда рассчитывались среднее зна-

Таблица 1

Заболеваемость острыми заболеваниями брюшной полости

	Индекс хрупкости <7, n (%)	Индекс хрупкости >7, n (%)	Критерий р
Осложненные грыжи	47 (69,1)	43 (50)	$p < 0,05$
Калькулезный холецистит	8 (11,8)	23 (26,7)	$p < 0,05$
Перфорированная язва	3 (4,4)	8 (9,3)	$p > 0,05$
Желудочно-кишечное кровотечение	0	3 (3,5)	$p > 0,05$
Обструктивный илеус	5 (7,4)	6 (7)	$p > 0,05$
Острый аппендицит	5 (7,4)	3 (3,5)	$p > 0,05$

Таблица 2

Хирургические операции в группах

Тип операции	Пациенты без хрупкости, n (%)	Пациенты с индексом хрупкости >7, n (%)	Критерий р
Герниопластика	46 (67,6)	41 (47,7)	$p < 0,05$
Холецистэктомия	9 (13,2)	23 (26,7)	$p < 0,05$
Операции на желудке	2 (2,9)	9 (10,5)	$p < 0,05$
Устранение кишечной непроходимости	6 (8,8)	11 (12,8)	$p < 0,05$
Аппендэктомия	5 (7,4)	2 (2,3)	$p < 0,05$

чение и стандартная ошибка ($M \pm m$). Для определения различий показателей между группами использовали непараметрический метод Pearson Chi-Square. Все статистические процедуры проводились с использованием программы IBM SPSS 22.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ частоты встречаемости основных заболеваний у пациентов с индексом хрупкости выше 7 и без хрупкости показал, что пациенты с грыжами передней брюшной стенки преобладали в группе без хрупкости. Так, если частота встречаемости грыж в группе без хрупкости составляла 69,1%, то у пациентов с индексом хрупкости выше 7 этот показатель составил 50%. Разница в частоте встречаемости грыж между группами была статистически значимой ($p < 0,05$).

Однако при анализе частоты встречаемости желчнокаменной болезни наблюдалась обратная тенденция. Частота встречаемости желчнокаменной болезни в группе без хрупкости составляла всего 11,8%, в то время как в группе пациентов с высоким индексом хрупкости этот показатель составил 26,7%. Частота встречаемости желчнокаменной болезни у пациентов с индексом хрупкости выше 7 была статистически значимо выше, чем в группе без хрупкости ($p < 0,05$).

Результаты частоты встречаемости других основных групп заболеваний у пациентов без хрупкости и с индексом хрупкости выше 7 были следующими: перфоративная язва (4,4% и 9,3%), желудочно-кишечное кровотечение (0 и 3,5%), острая кишечная непроходимость (7,4% и 7%), острый аппендицит (7,4% и 3,5%). Различия в частоте встречаемости указанных основных заболеваний между группами были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ в ближайшем послеоперационном периоде выявил значительные различия между двумя группами. Средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии после операции у больных без старческой хрупкости составила $2,52 \pm 0,22$ дня. Пациенты с высоким индексом хрупкости находились в отделении интенсивной терапии в среднем $4,16 \pm 0,32$ дня (минимум 1 и максимум 16 дней), что указывает на более тяжёлое течение послеоперационного периода. Разница в продолжительности пребывания в интенсивной терапии была статистически значимой ($p < 0,001$).

Во время лечения в хирургическом стационаре между группами сравни-

вались сроки начала активных движений, самостоятельного приёма пищи и способности к общению. Пациентам с индексом хрупкости меньше 7 в среднем требовалось $1,59 \pm 0,11$ дня для начала активных движений после операции. У пациентов с индексом хрупкости выше 7 этот период увеличивался до $2,7 \pm 0,25$ дня ($p < 0,001$). Кроме того, пациенты без старческой хрупкости принимали пероральное питание в среднем через $1,8 \pm 0,13$ дня после операции. У пациентов с высоким индексом хрупкости для начала перорального питания требовалось $2,9 \pm 0,24$ дня. Время, необходимое для приёма пищи, было значительно больше у ослабленных пациентов ($p < 0,001$).

Ещё одним важным наблюдением было сравнение времени до первого акта дефекации. В группе больных с высоким индексом хрупкости это происходило через $2,98 \pm 0,26$ дня, тогда как в другой группе - через $1,87 \pm 0,14$ дня. У пациентов с высоким индексом хрупкости наблюдалась более высокая частота осложнений в краткосрочном послеоперационном периоде. Эти осложнения варьировались от инфекций в области хирургического вмешательства до послеоперационного делирия, что свидетельствует о повышенной уязвимости ослабленных пациентов к

хирургическим стрессорам. В табл. 3 представлена частота осложнений по классификации Clavien-Dindo в обеих группах.

Кроме того, клинические показатели пациентов с высоким индексом хрупкости были заметно ниже оптимальных, что подчёркивает трудности в ведении этой когорты во время острой фазы выздоровления. Установлено, что случаи одышки чаще возникали у пациентов с высоким индексом хрупкости. Частота дыхания у пациентов без хрупкости составила $14,8 \pm 0,13$ в минуту, однако у больных с хрупкостью она была значительно выше ($20,2 \pm 0,29$ в минуту, $p < 0,05$). Интенсивность боли у пациентов без хрупкости была ниже по сравнению с другой группой. Время заживления операционной раны было короче в группе пациентов без хрупкости.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре у пациентов без хрупкости составила $3,7 \pm 0,25$ дня, что было статистически значительно меньше ($p < 0,001$) по сравнению с длительностью пребывания пациентов с высоким индексом хрупкости, которая составила $5,3 \pm 0,32$ дня.

Отдаленные послеоперационные результаты представлены в табл. 4. Помимо непосредственно послеопера-

Таблица 3

Частота хирургических осложнений в течение 7 дней после хирургических вмешательств

Классы CDC	Индекс хрупкости <7		Индекс хрупкости >7		p
	n	%	N	%	
Класс 1	29	42,6	4	4,7	<0,001*
Класс 2	24	35,3	48	55,8	<0,05*
Класс 3А	12	17,6	28	32,6	<0,05*
Класс 4Б	3	4,4	6	7,0	>0,05

*Различия статистически значимы.

Таблица 4

Частота хирургических осложнений через 30 дней после хирургического вмешательства

Классы CDC	Индекс хрупкости <7		Индекс хрупкости >7		p
	n	%	n	%	
Класс 1	21	30,9	47	54,7	<0,001*
Класс 2	4	5,9	16	18,6	<0,05*
Класс 3А	3	4,4	17	19,8	<0,001*
Класс 4Б	2	2,9	2	2,3	>0,05

*Различия статистически значимы.

ционного периода, влияние хрупкости сказывалось и на отдалённых результатах хирургических вмешательств. Все пациенты были приглашены в клинику через 30 дней после операции для обследования. Пациенты с высоким индексом хрупкости сталкивались с постоянными проблемами, включая более длительное пребывание в больнице, повышенный риск повторной госпитализации и ухудшение функционального статуса по сравнению с их здоровыми коллегами. Эти результаты подчёркивают сложные взаимосвязи между хрупкостью и хирургическими исходами, что свидетельствует о необходимости индивидуальных стратегий ведения пациентов в предоперационном периоде.

Как видно из табл. 4, частота осложнений 1, 2 и 3А степени в течение первых 30 дней после выписки была статистически значимо выше в группе с высоким индексом хрупкости.

Данное исследование отражает влияние старческой хрупкости на исходы хирургических операций у пожилых пациентов с острыми абдоминальными заболеваниями. Одним из сильных аспектов нашего исследования является всесторонняя оценка хрупкости с использованием Эдмонтонской шкалы хрупкости (EFS), проверенного инструмента, охватывающего множество аспектов хрупкости, таких как когнитивный статус, функциональная независимость и социальная поддержка. Разделив пациентов на группы на основе их предоперационного индекса хрупкости, мы смогли установить связь между хрупкостью и результатами хирургического лечения.

Однако наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, размер выборки, состоящей из 154 пожилых пациентов, может ограничить возможность обобщения наших результатов на более широкие популяции. Кроме того, одноцентровый дизайн исследования может привести к предвзятости, связанной с институциональной практикой и демографией пациентов. Более того, хотя мы использовали классификацию Клавиена-Диндо для классификации послеоперационных осложнений, субъективный характер некоторых критериев может вызвать вариабельность в оценке.

Наши результаты подчёркивают значительное влияние хрупкости на исходы хирургических операций у пожилых пациентов с острыми абдоминальными заболеваниями. У пациентов со старческой хрупкостью наблюдались более длительное пребывание

в отделении интенсивной терапии, задержка в послеоперационном восстановлении и более высокий уровень послеоперационных осложнений по сравнению с группой больных без хрупкости. В группе больных без хрупкости чаще регистрировались осложнения 1-й степени тяжести по классификации Clavien-Dindo, которые не требовали медикаментозного лечения и вмешательства. Статистически значимая разница ($p < 0,05$) была выявлена при сравнении частоты осложнений 1-й степени между группами различия. У пациентов с высоким индексом хрупкости преобладали осложнения 2-й и 3-й степени тяжести. Осложнения 2-й степени были зарегистрированы у 48 пациентов (55,8%), а осложнения 3-й степени — у 28 пациентов (32,6%). Только разница в осложнениях 4В степени не была статистически значимой между группами. Однако в группе пациентов с высоким индексом хрупкости частота осложнений 4В степени составила 7%, что выше, чем в группе пациентов без хрупкости (4,4%).

Эти результаты подчёркивают важность предоперационной оценки хрупкости для стратификации рисков и принятия решений относительно хирургической тактики и ведения послеоперационного ухода.

Кроме того, наше исследование предоставляет ценную информацию о долгосрочных последствиях хрупкости в контексте хирургического восстановления. Пациенты с высоким индексом хрупкости сталкивались с постоянными проблемами повторной госпитализации и снижения функционального статуса, что подчёркивает необходимость индивидуальных стратегий ведения в пред- и послеоперационном периодах. Несмотря на оказанную помощь, 6 пациентов скончались, а 30-дневная смертность составила 3,9%.

Наши результаты согласуются с предыдущими исследованиями, демонстрирующими негативное влияние хрупкости на исходы хирургических операций у пожилых пациентов. Исследование Макария и соавт. показало, что хрупкость связана с увеличением послеоперационных осложнений и смертности у пожилых хирургических пациентов [9]. Аналогично, Робинсон и др. сообщили, что хрупкость является значимым предиктором неблагоприятных исходов после экстренной абдоминальной хирургии у пожилых пациентов [17].

Тем не менее, некоторые исследования показали противоречивые ре-

зультаты относительно связи между хрупкостью и исходами хирургических вмешательств [7, 8, 16]. Например, Амини и др. (2018) не обнаружили существенных различий в частоте послеоперационных осложнений между ослабленными и здоровыми пожилыми пациентами, перенёсшими плановые хирургические операции [13]. Эти расхождения могут быть связаны с различиями в исследуемых популяциях, инструментах оценки хрупкости и типах хирургических вмешательств.

Заключение. Наше исследование подчёркивает решающую роль оценки хрупкости в оптимизации хирургических результатов у пожилых пациентов с острыми абдоминальными заболеваниями. Несмотря на некоторые ограничения, наши результаты предоставляют ценную информацию о сложном взаимодействии между хрупкостью, хирургическими стрессорами и послеоперационным восстановлением. В будущем необходимы дополнительные исследования для подтверждения наших выводов на более крупных многоцентровых выборках и изучения возможных вмешательств, направленных на смягчение влияния хрупкости на исходы хирургического вмешательства.

Литература

1. A multicentre comparison of a fast track or conventional postoperative protocol following laparoscopic or open elective surgery for colorectal cancer surgery. Esteban F, Cerdan FJ, Garcia-Alonso M, et al. *Colorectal Dis.* 2014 Feb;16(2):134–140.
2. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. *CMAJ.* 2005 Aug 30;173(5):489–495.
3. Çınar F, Parlak G, Eti Aslan F. The effect of comorbidity on mortality in elderly patients undergoing emergency abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Turk J Med Sci.* 2021 Feb 26;51(1):61–67.
4. Dai J, Jiang Y, Fu D. Reducing postoperative complications and improving clinical outcome: Enhanced recovery after surgery in pancreaticoduodenectomy - A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2017 Mar;39:176–181.
5. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205–213.
6. Effects of sarcopenia and frailty on postoperative recovery in elderly patients: A prospective cohort study. Guo K, Wang X, Lu X, et al. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2023 Dec;14(6):2642–2652.
7. Frailty and perioperative outcomes: a narrative review. Beggs T, Sepehri A, Szwajcer A, et al. *Can J Anaesth.* 2015 Feb;62(2):143–157.
8. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. Lin HS, et al. *BMC Geriatr.* 2016 Aug 31;16(1):157.

9. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, et al. *J Am Coll Surg*. 2010 Jun;210(6):901-8. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.028.

10. Frailty, depression, and quality of life: a study with elderly caregivers. Melo LA de, Jesus ITM de, Orlandi F de S, et al. *Rev Bras Enferm*. 2020;73(Suppl 3):e20180947.

11. Geriatric syndromes, chronic inflammation, and advances in the management of frailty: A review with new insights. Li N, Liu G, Gao H, et al. *Biosci Trends*. 2023 Sep 15;17(4):262-270.

12. Hogan DB, MacKnight C, Bergman H, Steering Committee, Canadian Initiative on Frailty and Aging. Models, definitions, and criteria of frailty. *Aging Clin Exp Res*. 2003 Jun;15(3 Suppl):1-29.

13. Impact Total Psoas Volume on Short- and

Long-Term Outcomes in Patients Undergoing Curative Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: A New Tool to Assess Sarcopenia. Amini N, Spolverato G, Gupta R, et al. *J Gastrointest Surg*. 2015 Sep;19(9):1593-1602.

14. McIsaac DI, MacDonald DB, Aucoin SD. Frailty for Perioperative Clinicians: A Narrative Review. *Anesth Analg*. 2020 Jun;130(6):1450-1460.

15. Preoperative physical functional status affects the long-term outcomes of elderly patients with open abdomen. Okada I, Hifumi T, Kiri N, et al. *Acute Med Surg*. 2020;7(1):e602.

16. Systematic review and meta-analysis of the association between frailty and outcome in surgical patients. Oakland K, Nadler R, Cresswell L, et al. *Ann R Coll Surg Engl*. 2016 Feb;98(2):80-85.

17. Simple frailty score predicts postoperative complications across surgical specialties. Robinson TN, Wu DS, Pointer L, et al. *Am J Surg*. 2013 Oct;206(4):544-550. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.03.012.

18. The influence of inflammation and frailty in the aging continuum. Arosio B, Ferri E, Mari D, et al. *Mech Ageing Dev*. 2023 Oct;215:111872.

19. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. *Ann Surg*. 2009 Aug;250(2):187-196.

20. Wen H, Liu T, Li J. Association between frailty and clinical post-operative outcomes in patients following hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop*. 2023 Mar;47(3):667-675. doi:10.1007/s00264-022-05657-x.

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.09

УДК 616.31-07

Е.В. Крикун, С.Л. Блашкова, И.Х. Валеева

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДО-ПАРОДОНТАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ

Воспалительные процессы, происходящие в тканях пульпы и пародонта, могут вызывать как ауто-, так и гетеросенсибилизацию организма, что, в свою очередь, приводит к снижению его иммунной защиты. С целью определения эффективности изучения уровня цитокинов в диагностике эндо-пародонтальных поражений, нами было проведено сравнение клинических и иммунологических показателей у 82 пациентов с эндо-пародонтальными поражениями и 47 пародонтологически здоровых лиц в возрасте 23-54 лет. В результате исследования была выявлена корреляционная связь между тяжестью воспалительных процессов в пародонтальных тканях и уровнем провоспалительных цитокинов. Были обнаружены статистически значимые различия в концентрации TNF-α и IL-6 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от степени тяжести поражения пародонта, что подчеркивает роль этих цитокинов в прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: пародонт, эндо-пародонтальные поражения, цитокины, местный иммунитет

Inflammatory processes occurring in the pulp and periodontal tissues can cause both auto- and heterosensitization of the body, which in turn leads to a decrease in its immune defense. In order to determine the effectiveness of studying the level of cytokines in the diagnosis of endo-periodontal lesions, we compared clinical and immunological parameters in 82 patients with endo-periodontal lesions and 47 periodontally healthy individuals aged 23-54 years. As a result of the study, a correlation was found between the severity of inflammatory processes in periodontal tissues and the level of proinflammatory cytokines. Statistically significant differences were found in the concentration of TNF-α and IL-6 in the oral fluid of patients with EPL depending on the severity of periodontal damage, which emphasizes the role of these cytokines in the progression of the disease.

Keywords: periodontium, endo-periodontal lesions, cytokines, local immunity

Для цитирования: Крикун Е.В., Блашкова С.Л., Валеева И.Х. Корреляционный анализ иммунологических и клинических показателей пациентов с эндо-пародонтальными поражениями. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 36-39. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.09>

Введение. Современная научная парадигма основана на убеждении,

что свойства целого можно объяснить на основе свойств частей. Все научные исследования начинаются с изучения функции изолированных органов, клеток или молекул. Важно, что комплексный подход к интерпретации данных обследования пациентов, а также динамических результатов лечения может обеспечить новое понимание природы заболевания как нарушения гармонии в живой системе.

В практике терапевтической стоматологии наиболее сложными, с точки зрения диагностики и прогнозирования результатов лечения, являются пациенты с одновременным пораже-

нием пульпы и пародонта в области одного и того же сегмента в силу того, что их анатомические, эмбриональные и функциональные взаимоотношения определяют высокую вероятность совместного участия в патологическом процессе [5, 9]. Распространение инфекции из периодонта в пародонт и наоборот – сложный процесс, в котором задействовано несколько путей, часто работающих синергично, что обуславливает высокую вероятность развития воспалительных заболеваний. Существуют различные гипотезы о путях и механизмах распространения инфекции. Один из наиболее изученных спо-

Казанский гос. медицин. ун-т МЗ РФ, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49: **КРИКУН Елена Валерьевна** – к.м.н., доцент, ORCID 0000-0002-5188-557X, elena.krikun@kazangmu.ru, **БЛАШКОВА Светлана Львовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, член президиума Российской пародонтологич. ассоциации, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3233-2926>, svetlana.blashkova@kazangmu.ru, **ВАЛЕЕВА Илдария Хайрулловна** – д.б.н., с.н.с., ORCID 0000-0003-3707-6511, valeeva.ildaria@yandex.ru

собов – распространение по дентинным канальцам. Значимая роль отводится также гематогенному пути. Бактерии, благодаря своей способности к адгезии и образованию биопленок, распространяются как в апикальном, так и в корональном направлениях. Другой путь – распространение через небо-десневые борозды, которые могут служить резервуаром для патогенной микрофлоры. Также не следует забывать о роли латеральных канальцев, которые часто остаются незамеченными при эндодонтическом лечении и существенно затрудняют полную санацию очага инфекции, способствуя рецидиву заболевания. Инфекция способна мигрировать и через альвеолярную кость, вызывая остеолит [5, 9]. Механизм этого процесса связан с иммунным ответом организма на инфекцию, включая активацию остеокластов. Наконец, огромное значение имеет общая лимфатическая система, которая связывает все структуры челюстно-лицевой области [1, 2].

В настоящее время доказано, что причиной эндо-пародонтальных поражений (ЭПП) является объединение микробных сообществ – биопленок. В результате бактериальной контаминации прежде всего повреждается эпителий десны, провоцируя тем самым увеличение проницаемости пародонта для патогенных микроорганизмов и продуктов их метаболизма, что приводит вначале к воспалению тканей пародонта и впоследствии к деструкции костной ткани [3, 4, 7].

Воспалительные процессы, происходящие в тканях пульпы и пародонта, могут вызывать как ауто-, так и гетеросенсибилизацию организма, что, в свою очередь, приводит к снижению его иммунной защиты. Современный взгляд на патогенез ЭПП значительно эволюционировал, выходя за рамки простого воспаления. Теперь ясно, что ключевую роль играют сложные взаимодействия между микроорганизмами, тканями зуба и окружающих его структур, и, конечно же, иммунной системой [5, 6].

Иммунокомпетентные клетки, отвечающие за защиту организма, также могут инициировать разрушительные процессы. Защитная функция заключается в том, что недостаточность иммунной системы часто приводит к патологиям пульпы и пародонта. Деструктивная же функция проявляется через способности иммунных клеток выделять цитокины, что вызывает разрушение соединительной ткани и резорбцию костей. Это позволяет сде-

лать вывод, что раннее устранение бактериальной контаминации может повысить шансы на развитие иммунологических реакций, которые не приводят к потере костной ткани [8, 10].

Современные исследования подтвердили, что снижение реактивности иммунной системы связано с дистрофическими изменениями и нарушением процессов регенерации в пародонтальных тканях. Уровень цитокинов в слюне может служить индикатором активности макрофагов и моноцитов, находящихся в слизистой оболочке ротовой полости [1, 7].

Недавние исследования указывают на то, что определённый, минимально необходимый уровень провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1бета (IL-1β) и интерлейкин-6 (IL-6), является фактически необходимым условием для запуска и эффективного завершения воспалительного процесса. Эти молекулы, выделяемые иммунными клетками, инициируют каскад реакций, направленных на элиминацию патогена или повреждённых тканей. Они привлекают фагоциты (нейтрофилы, макрофаги), которые поглощают и разрушают чужеродные агенты и клеточный детрит [4, 7].

Целью нашего исследования было определить эффективность изучения уровня цитокинов в диагностике эндо-пародонтальных поражений.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе стоматологической поликлиники Казанского ГМУ МЗ РФ. В выборку вошли 129 чел. 23-54 лет, обратившихся за стоматологической помощью, которые были разделены на две группы в зависимости от наличия эндо-пародонтальных поражений: основную и группу сравнения. В основную группу были включены 82 пациента, у которых при клиническом осмотре была установлена комбинация поражений эндодонта и пародонта в одном секторе, среди них 30 мужчин (36,4%) и 52 женщины (63,6%). Группа сравнения состояла из 47 пациентов, имеющих здоровый пародонт, и включала 25 мужчин (55,6%) и 22 женщины (44,4%). Клиническое исследование проводилось посредством анализа гигиенического статуса с использованием упрощенного гигиенического индекса Green–Vermillion (OHI-S), уровня поражения пародонта, на базе индекса кровоточивости (SBI) и пародонтальном индексе Рассела (PI) совместно с индексом РМА. Для определения состояния местного иммунитета проводился анализ уровня цитокинов

(TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-4, IL-10), а также IgA, с применением метода иммуноферментного анализа. Для этого анализа мы применяли реактивы компании ООО «Вектор-Бест» (Россия), соблюдая общепринятые в ЦНИЛ ФГБОУ ВО МЗ РФ стандарты. Анализ статистических данных осуществлялся с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20. Для оценки диагностической значимости количественных переменных при прогнозировании определённого результата использовался анализ ROC-кривых.

Результаты и обсуждение. Анализ данных показал, что различия между группами по полу не достигли статистической значимости ($p=0,198$). Средний возраст участников основной группы составил 38,5 года (Q1-Q3: 33,0-47,0 лет), тогда как в контрольной группе он составил 23 года (Q1-Q3: 22,0-25,0 лет). Различия в возрасте между исследуемыми группами оказались статистически значимыми ($p<0,001$), что указывает на существенно более старший возраст пациентов с ЭПП.

Сравнение исследуемых групп также проводилось по уровню цитокинов в слюне. Результаты анализа ясно продемонстрировали наличие статистически значительных различий в уровнях всех изученных цитокинов в ротовой жидкости участников, что зависело от наличия ЭПП ($p<0,001$). Исследование уровня цитокинов у пациентов с ЭПП дало возможность выделить перспективные маркеры для ранней диагностики и оценки тяжести заболевания. Фактор некроза опухоли-α (TNF-α) представляет собой цитокин с плейотропными свойствами, который в множестве исследований рассматривается как важный медиатор иммунного воспаления при различных заболеваниях у человека. Анализируя концентрацию TNF-α у пациентов с ЭПП и у лиц группы сравнения, было установлено, что уровень этого цитокина в слюне пациентов с ЭПП значительно превышал таковой в контрольной группе. Таким образом, концентрация TNF-α в ротовой жидкости на уровне 2,0 пкг/мл может служить критерием для дифференциации, позволяя с 100%-ной диагностической точностью классифицировать пациентов по наличию ЭПП (табл. 1).

Анализ концентрации интерлейкина-10 (IL-10) показал, что значения $\leq 2,05$ пкг/мл предсказывают высокий риск развития ЭПП. Уровни IL-10 выше этого порога ассоциировались с низкой вероятностью заболевания. Од-

Таблица 1

Сравнительный анализ содержания цитокинов в ротовой жидкости в зависимости от наличия ЭПП

Цитокин	Исследуемая группа				p
	основная		сравнения		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
TNF, пкг/мл	17,38	11,85-24,71	1,24	1,01-1,62	<0,001*
IL-10, пкг/мл	1,0	0,69-1,38	3,85	3,07-5,14	<0,001*
IgA, г/л	5,23	3,92-6,79	1,96	1,61-2,87	<0,001*
IL-6, пкг/мл	8,91	6,17-11,46	2,25	1,23-3,66	<0,001*
IL-1β, пкг/мл	9,86	8,34-13,28	1,85	1,21-2,92	<0,001*
IL-4, пкг/мл	12,58	8,39-19,73	2,54	1,08-3,57	<0,001*

Примечание. В табл.1-2 * различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 2

ROC-анализ взаимосвязи уровня цитокинов в ротовой жидкости и наличия ЭПП

Цитокин	cut-off	Площадь под ROC-кривой (S _{xy})		Диагностическая эффективность	
		S _{xy} ±m	95% ДИ	Se, %	Sp, %
TNF, пкг/мл	2,0	1,0	1,0-1,0	100,0	100,0
IL-10, пкг/мл	2,05	0,95±0,03	0,89-1,0	99,1	88,9
IgA, г/л	3,18	0,92±0,03	0,87-0,98	84,5	83,3
IL-6, пкг/мл	4,69	0,95±0,02	0,91-0,99	91,8	83,3
IL-1β, пкг/мл	4,08	0,98±0,01	0,95-1,0	93,6	94,4
IL-4, пкг/мл	4,86	0,98±0,01	0,96-1,0	94,5	94,4

риска развития хронического воспаления (табл. 3). В частности, TNF-α занимает лидирующую позицию в ранжировании прогностических маркеров.

Более того, были обнаружены статистически значимые различия в концентрации TNF-α и IL-6 в ротовой жидкости пациентов с ЭПП в зависимости от степени тяжести поражения пародонта (PI), что подчеркивает роль этих

цитокинов в прогрессировании заболевания. TNF-α, являясь мощным провоспалительным цитокином, стимулирует продукцию других медиаторов воспаления, а IL-6 играет ключевую роль в регуляции воспалительного ответа и системном ответе организма на инфекцию. Понимание этой взаимосвязи открывает новые возможности для разработки персонализированных

Таблица 3

Корреляционный анализ взаимосвязи уровня цитокинов в ротовой жидкости и стоматологических индексов

Цитокин	Стоматологический индекс							
	OHI-S		PI		PMA		SBI	
	ρ _{xy}	p	ρ _{xy}	p	ρ _{xy}	p	ρ _{xy}	p
TNF	0,027	0,779	0,286	0,002*	0,093	0,334	0,251	0,008*
IL-10	-0,085	0,376	0,034	0,728	-0,074	0,444	0,188	0,049*
IgA	0,006	0,953	-0,009	0,928	-0,012	0,902	-0,006	0,949
IL-6	-0,084	0,383	0,332	<0,001*	0,058	0,545	0,235	0,014*
IL-1β	0,039	0,684	0,274	0,004*	0,077	0,422	0,221	0,02*
IL-4	-0,06	0,536	0,224	0,019*	0,118	0,219	0,211	0,027*

* Корреляционная связь статистически значима (p<0,05).

нако IL-10 – лишь один из множества факторов, участвующих в патогенезе ЭПП. Его роль сложна и многогранна: IL-10, будучи противовоспалительным цитокином, может как подавлять воспаление, так и способствовать его развитию, в зависимости от баланса с другими цитокинами и условий иммунного ответа.

Дальнейший анализ расширил спектр изучаемых маркеров, включив IL-6, IL-4, IL-1β, и IgA. Оценка прогностической ценности этих показателей показала, что TNF-α демонстрирует наибольшую корреляцию с развитием ЭПП, за ним следуют IL-10, IL-4 и IL-1β. Это указывает на важную роль провоспалительных цитокинов в развитии и прогрессировании заболевания. Важно отметить, что высокий уровень IgA в слюне не всегда коррелирует с тяжестью заболевания, что может быть связано с его разнообразием изотипов и ролью в различных иммунных механизмах (табл. 2).

Для более глубокого изучения патофизиологических механизмов ЭПП был осуществлен корреляционный анализ взаимосвязи между уровнем цитокинов и стоматологическими индексами: пародонтальным индексом Рассела (PI), индексом кровоточивости десен (SBI) и PMA. Результаты анализа выявили статистически значимые прямые корреляции между значениями PI и концентрациями TNF-α, IL-6, IL-1β и IL-4 у пациентов, страдающих от ЭПП. Это указывает на плотную связь между тяжестью воспалительных процессов в пародонтальных тканях и уровнем провоспалительных цитокинов.

Замечено, что корреляции между SBI и концентрацией цитокинов (TNF-α, IL-10, IL-6, IL-1β, IL-4) также были статистически значимыми, однако отличались низкой плотностью. Это может свидетельствовать, что кровоточивость десен представляет собой лишь один из показателей воспалительного процесса, в то время как комплексный анализ должен учитывать широкий спектр различных биомаркеров.

Увеличение значений индексов PI, PMA и SBI достоверно коррелировало с высоким уровнем TNF-α, IL-6 и IL-1β, а также с более низкими уровнями IL-4 и IgA. Эти результаты подтверждают многофакторный характер воспаления в пародонте, в который входят как про-, так и противовоспалительные цитокины. Уровень TNF-α, IL-10, IL-4 и IL-1β продемонстрировал наибольшую прогностическую значимость для оценки

методов лечения, ориентированных на контроль уровня этих цитокинов.

Заключение. Исследование пародонтального статуса и его связи с уровнем цитокинов в ротовой жидкости выявило важные корреляции, указывающие на перспективность использования иммунологических маркеров для диагностики и прогнозирования течения пародонтальных заболеваний. Полученные данные подтверждают высокую информативность анализа цитокинов в ротовой жидкости для диагностики и мониторинга лечения пародонтальных заболеваний. Определение уровней TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 и IL-4 в смешанной слюне может служить дополнительным инструментом для оценки эффективности терапии и прогнозирования риска развития осложнений. Важно отметить, что использование только примененных индексов может быть недостаточным для полной оценки тяжести пародонтита и прогнозирования его течения. Интегративный подход, сочетающий клиническую оценку с лабораторными методами определения уровней цитокинов, позволяет получить более полную и достоверную картину состояния пародонта и принять более обоснованные лечебные решения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Кисельникова Л.П., Гутник А.А., Данилова И.Г. Характеристика состояния некоторых факторов местного иммунитета рта и возможности их коррекции у пациентов с заболеваниями тканей пародонта // Клинич. стоматология. 2022. Т.25, №4. С. 6-15 DOI: 10.37988/1811-153X_2022_4_6
2. Kiselnikova L.P., Gutnik A.A., Danilova I.G. Characteristics of the state of some factors of local immunity of the mouth and the possibility of their correction in patients with periodontal tissue diseases // Clinical Dentistry. 2022. Vol. 25, No. 4. P. 6-15.
3. Молекулярно-иммунологические аспекты стоматологических заболеваний / Киселева Е.А. [и др.] // Медицина в Кузбассе. 2023. №4. С. 87-92. DOI: 10.24412/2687-0053-2023-4-87-92
4. Molecular-immunological aspects of dental diseases / Kiseleva E.A. et al. // Medicine in Kuzbass. 2023. No. 4. P. 87-92.
5. Снижение уровня β -дефензина-2 в десневой жидкости как потенциальный предиктор развития воспалительных заболеваний пародонта / Тихомирова Е.А., Атрушкевич В.Г., Линник Е.В., Коноплева М.В., Зудина И.В. // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 2. С. 288-298. DOI:10.15789/2220-7619-DBD-1754
6. Decrease in the level of β -defensin-2 in gingival fluid as a potential predictor of the development of inflammatory periodontal diseases / Tikhomirova E.A., Atrushkevich V.G., Linnik E.V., et al. // Infection and immunity. 2022. Vol. 12. No. 2. P. 288-298.
7. Современные возможности и перспективы иммуноотропной терапии хронического генерализованного пародонтита / Антонов И.И., Мудров В.П. [и др.] // Медицинская им-

мунология. 2021, Т. 23, № 5, С. 1055-1068. DOI:10.15789/1563-0625-COA-2156

Modern possibilities and prospects of immunotropic therapy of chronic generalized periodontitis / Antonov I.I., Mudrov V.P. [et al] // Medical Immunology. 2021, vol. 23, No 5, P. 1055-1068.

5. Эндодонто-пародонтальные поражения: актуальные вопросы / Галиева Д.Т., Атрушкевич В.Г. [и др.] // Лечение и профилактика. 2015. № 4 (16). С. 85-91. eLIBRARY ID: 25372177

Endodonto-periodontal lesions: actual issues / Galieva D.T., Atrushkevich V.G., et al. // Treatment and prevention. 2015. No 4 (16). P. 85-91.

6. A boolean network approach to study the mechanism associated with inflammatory response induced by porphyromonas gingivalis / Gasmi Benahmed A. [et al] // Archives of Razi Institute. 2023.Vol.78(1). P.1-7. DOI: 10.22092/ARI.2021.356604.1877

7. IL-1 β promotes osteoclastogenesis by increasing the expression of IGF2 and chemokines in non-osteoclastic cells / Otsuka Y., Kondo T., Aoki H., et al. // J. Pharmacol. Sci. 2023. Vol.151(1). P. 1-8. Doi: 10.1016/j.jphs.2022.10.007

8. Innate and Adaptive Immunity of Periodontal Disease. From Etiology to Alveolar Bone Loss / Becerra-Ruiz J.S.; Guerrero-Velázquez C., et al. // J.M. Oral Dis. 2022, Vol.28. P. 1441-1447. DOI: 10.1111/odi.13884

9. Prevalence of endo-perio lesions according to the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Disease in a university hospital / Ruetters Maurice, Gehrig Holger, et al. // Quintessence International, 2022, Vol. 53, Is. 2. P.134. DOI:10.3290/j.qi.b2091245

10. Pyroptosis-mediated periodontal diseases / Sordi M. B., et al. // Int. J. Mol. Sci. 2021.Vol.23.P. 372. DOI: 10.3390/ijms23010372

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.10

УДК 575.12:577.121.7/.218:616.133-004.6-052-072-06

В.Я. Поляков, Ю.А. Николаев, А.В. Гусев, Е.В. Севостьянова ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ С КАРОТИДНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Изучены особенности зависимости степени атеросклеротического стенозирования сонных артерий от уровня экспрессии генов-маркеров окислительного стресса у больных атеросклерозом и коморбидной патологией. Выявлены ассоциация снижения экспрессии генов-факторов антиоксидантной защиты *GSTP1*, *NRF2*, *HMOX1* с эхокопическими признаками с нарастанием выраженности атеросклеротического стенозирования каротидных артерий; обратная корреляционная связь между экспрессией гена *HMOX1* и степенью стеноза правой внутренней сонной артерии, между уровнем экспрессии гена *GSTP1* и степенью стенозом левой внутренней сонной артерии; прямая корреляционная связь между диаметром правой общей сонной артерии и уровнем общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности сыворотки крови. Полученные знания могут быть использованы для разработки новой медицинской технологии прогнозирования прогрессирования атеросклероза.

Ключевые слова: каротидный атеросклероз, экспрессия генов, антиоксидантная защита, дислипидемия, ультразвуковое дуплексное сканирование.

We studied the characteristics of dependence of the degree of atherosclerotic stenosis of carotid arteries on the level of expression of oxidative stress marker genes in patients with ath-

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», 630090, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2: **ПОЛЯКОВ Владимир Яковлевич** – д.м.н., в.н.с., vpolyakov15@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9606-2331, **НИКОЛАЕВ Юрий Алексеевич** – гл.н.с., руководитель лаб., uanikolaev@frcftm.ru, ORCID: 0000-0002-1690-6080, **ГУСЕВ Артем Владимирович** – аспирант, fury76@mail.ru, **СЕВОСТЬЯНОВА Евгения Викторовна** – с.н.с., luck.nsk@rambler.ru, ORCID: 0000-0003-1132-3801.

erosclerosis and comorbid pathology. The association of decreasing the expression of antioxidant protection factors *GSTP1*, *NRF2*, *HMOX1* with echoscopic features and increasing atherosclerotic stenosis of carotid arteries was identified; inverse correlation between *HMOX1* gene expression and right internal carotid artery stenosis degree, between *GSTP1* gene expression level and left internal carotid artery stenosis degree; direct correlation between the diameter of the right common carotid artery and the total cholesterol and low serum protein cholesterol levels. The knowledge gained can be used to develop a new medical technology for predicting the progression of atherosclerosis.

Keywords: cardio atherosclerosis, gene expression, antioxidant protection, dyslipidemia, ultrasound duplex scanning.

Для цитирования: Поляков В.Я., Николаев Ю.А., Гусев А.В., Севостьянова Е.В. Особенности генетических маркеров окислительного стресса и функционально-лабораторных показателей у коморбидных больных с каротидным атеросклерозом. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 39-43. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.10>

Введение. В современной клинике возрастает встречаемость атеросклероза (АС), протекающего в условиях коморбидности (КМ) [1, 3, 6]. В зависимости от локализации и степени выраженности АС формируются определенные клиническо-морфологические проявления [6, 7]. Начинаясь с дисфункции эндотелия с последующим специфическим каскадом внутри- и межклеточных реакций, АС может формировать одну из патогенетических платформ кардиоваскулярной КМ [9]. К факторам риска повреждения эндотелия, начальных этапов АС, относятся: гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень цитокинов (интерлейкинов-1 и -8, фактора некроза опухоли альфа), окислительный стресс (ОС) [6]. Изучение генов-маркеров окислительного стресса и системы антиоксидантной защиты, таких как *Nrf2*, активно развивается. *Nrf2* (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) представляет собой фактор транскрипции с антиоксидантными эффектами, ассоциированный с патогенетическими механизмами некоторых форм сердечно-сосудистой патологии (ССП) [15]. *Nrf2* регулирует биосинтез, утилизацию и регенерацию глутатиона, тиоредоксина и НАДФН, а также продукцию активных форм кислорода и НАДФН-оксидазы для поддержания клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза [20]. В исследованиях показана возможность лечебного воздействия при атеросклерозе путем активации *Nrf2*-зависимого противовоспалительного эффекта [11] и ингибирующего влияния системы Keap/*Nrf2* на ферроптоз макрофагов [13]. *Nrf2* может снизить риск хронических заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, за счет корректирующего влияния на функцию эндотелия [14]. При ОС происходит деструкция клеточных мембран вследствие процессов перекисного окисления липидов, снижения антиоксидантной активности, а также фосфолипидного гидролиза. При повреждении эндотелия активируется продукция активных форм

кислорода, обладающих вазоконстрикторным эффектом, обеспечивающая повышенный тонус гладкомышечных клеток. Возникает вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая имеет значение в механизмах как системного повышения артериального давления, так и локального ангиоспазма, что подчеркивает ее роль в патогенезе ССП, с активацией механизмов перекисного окисления липидов, радикалообразованием тесно связана дислипидемия. Гиперхолестеринемия ведет к снижению продукции NO и уменьшению его вазодилатирующего действия. На поверхности ЛПНП в интима сосудов представлен рецептор LOX-1, повышенный уровень которого у пациентов с гиперхолестеринемией и артериальной гипертензией (АГ) сочетается с уменьшением NO-зависимой вазодилатации и, соответственно, прогрессированием поражения сосудов [9]. Наиболее распространенным клиническим методом диагностики атеросклеротического нарушения кровотока в магистральных артериях является ультразвуковое дуплексное сканирование артерий [4]. Однако этот метод финансово затратный и трудно применим для разработки подходов к прогнозированию прогрессирования АС.

В этой связи изучение особенностей атеросклеротических изменений и состояния *Nrf2*-зависимой антиоксидантной системы у коморбидных больных с АС является актуальным.

Цель исследования: изучить особенности зависимости степени атеросклеротического стенозирования сонных артерий от уровня экспрессии генов-маркеров окислительного стресса у больных атеросклерозом и коморбидной патологией.

Материал и методы исследования. В исследование был включен 51 больной Клиники ФГБНУ «Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ). Выборка включала: 29 пациентов с верифицированным каротидным атеросклерозом со стенозом более 30%, отобранных

случайным образом по установленному критерию, 22 пациента для сравнительного анализа, без каротидного атеросклероза либо с незначительными атеросклеротическими изменениями сонных артерий без стенозирования. Возраст исследуемых пациентов составил от 30 до 80 лет. Средний возраст $64,9 \pm 7,2$ года. 52% включенных в исследование пациентов - мужчины, 48% - женщины. Проводились оценка наличия диагностированных заболеваний, отраженных в основном и сопутствующем диагнозах в историях болезни во время госпитализации пациентов, а также сравнительный анализ наличия патологий в каждой из двух групп пациентов.

Верификация диагнозов у пациентов осуществлялась в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Больным проводилось диагностическое дуплексное сканирование сосудов шеи (Vivid E9, GE, США) с определением диаметра общих сонных артерий (ОСА), внутренних сонных артерий (ВСА), толщины комплекса интима-медиа, определение пиковой систолической скорости кровотока и процента стеноза ОСА и ВСА. Определение уровня липидного спектра крови проводилось в сыворотке крови, взятой в утренние часы натощак; определялись показатели общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), альфа-холестерина и триглицеридов. Измерения были проведены на биохимическом анализаторе «BECKMAN COULTER AU480».

Проведено определение уровня экспрессии полиморфизмов гена системы антиоксидантной защиты *NRF2*, *HMOX1*, *GSTP1*, *NQO1* в группе коморбидных больных с атеросклерозом с различной степенью верифицированного стенозирования сонных артерий, а также в группе сравнения методом ПЦР (полимеразной цепной реакции), с использованием амплификатора CFX96 (Bio-Rad Laboratories). Работа с определением экспрессии генов проводилась на базе лаборатории молекулярных механизмов свобод-

норадикальных процессов ФИЦ ФТМ (руководитель лаборатории и главный научный сотрудник - д.м.н. Менщикова Елена Брониславовна). Выделение РНК осуществлялось с помощью специального готового набора реагентов («Лири» от BioLabMix). С полученными образцами РНК проводили процедуру обратной транскрипции с получением кДНК с использованием специального комплекта реагентов «Реверта-L» («Амплисенс» компании Хеликон) согласно инструкции. Методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories) была изучена сравнительная экспрессия мРНК генов *NRF2*, *HMOX1*, *GSTP1*, *NQO1*. В качестве референса был использован ген домашнего хозяйства *GAPDH1*. Реакцию амплификации проводили следующим образом: подготавливалась реакционная смесь для проведения ПЦР объемом 20 мкл, содержащая: 10 мкл реакционной смеси Биомастер HS-qPCR SYBR Blue (2^x) (высокопроцессивная рекомбинантная HS-Taq ДНК-полимераза, смесь дезоксинуклеозидтрифосфатов, ПЦР буфер, MgCl, SYBR Green I, инертный краситель), прямые и обратные праймеры, ДНК-матрицу, стерильную воду. Амплификацию выполняли согласно следующей программе: 5 мин при температуре 95°C для предварительной денатурации, далее 40 циклов: 10 с при температуре 95°C для денатурации, 15 с при температуре 60°C для отжига праймеров, съём флуоресцентного сигнала, 20 с при температуре 72°C - элонгация. Уровень экспрессии мРНК генов рассчитывался согласно методу 2^{-ΔΔCT} и нормирован относительно референсного гена домашнего хозяйства *Gapdh1*. Метод 2^{-ΔΔCT} широко используется в качестве стратегии относительной количественной оценки для количественного анализа данных ПЦР в реальном времени. Используемый метод представляет собой удобный способ расчета относительных уровней экспрессии генов между различными образцами, позволяет напрямую использовать для расчета пороговые циклы (Ct/Cq), полученные системой ПЦР в реальном времени на амплификаторе.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета статистических программ «STATISTICA 10.0» (StatSoft Incorporated, США). Нормальное распределение показателей оценивалось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Описание

количественных параметров проводилось с помощью подсчета средних арифметических величин и стандартной ошибки среднего ($M \pm SE$). Описание качественных параметров проводилось с помощью подсчета частоты встречаемости признака (n (%)). Для анализа статистической значимости различий количественных показателей использовали t-тест сравнения независимых переменных. Проводили корреляционный анализ по Spearman. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

ной группе гипертоническая болезнь была у всех исследуемых, в группе сравнения у 62,5% больных, что на 37,5% больше, чем в основной группе. Ишемическая болезнь сердца в основной группе встречалась на 69,5% чаще, чем в группе сравнения: 88,2% и 18,7% соответственно. Чаще, чем в группе сравнения (12,5%), в основной группе встречался острый инфаркт миокарда в анамнезе (70,5%). Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе в основной группе встречалось в 16,8% случаев - на 10,55% чаще, чем в группе сравнения (6,25%).

Таблица 1

Различия экспрессии генов в основной группе и группе сравнения

Группа	<i>NRF2</i> *	<i>HMOX1</i> *
Основная группа	0,67±0,21	0,75±0,21
Группа сравнения	1,20±0,38	2,05±0,21

* Статистическое различие показателей основной группы и группы сравнения, $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В основной группе больных средние значения экспрессии генов антиоксидантной защиты *Nrf2* (0,67±0,21) и *HMOX1* (0,75±0,21) были статистически значимо ниже, чем в группе сравнения (табл. 1).

В основной группе обследованных больных выявлена более частая встречаемость экспрессии генов антиоксидантной защиты *NRF2*, *GSTP1*, *HMOX1* ниже референсных значений, чем в пределах или выше референсных показателей: *NRF2* – у 57% (рис. 1, а), *GSTP1* – у 86% (рис. 1, б), *HMOX1* – у 77% (рис. 1, в). Уровень экспрессии гена *NQO1* в основной группе у 60% обследованных был выше референсных значений.

Проведен сравнительный анализ встречаемости у обследованных пациентов коморбидной патологии: гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, перенесенного ранее острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, сахарного диабета 2 типа (рис. 2). Были рассчитаны средний индекс коморбидности по вышеуказанным заболеваниям (по 1 баллу за каждую нозологическую форму) для каждого пациента и среднее значение в группах. В основной группе индекс коморбидности был статистически значимо ($p < 0,05$) выше (3,24±0,27), чем в группе сравнения (1,06±0,25) (рис. 2). Встречаемость нозологических форм в группах была следующей: в основ-

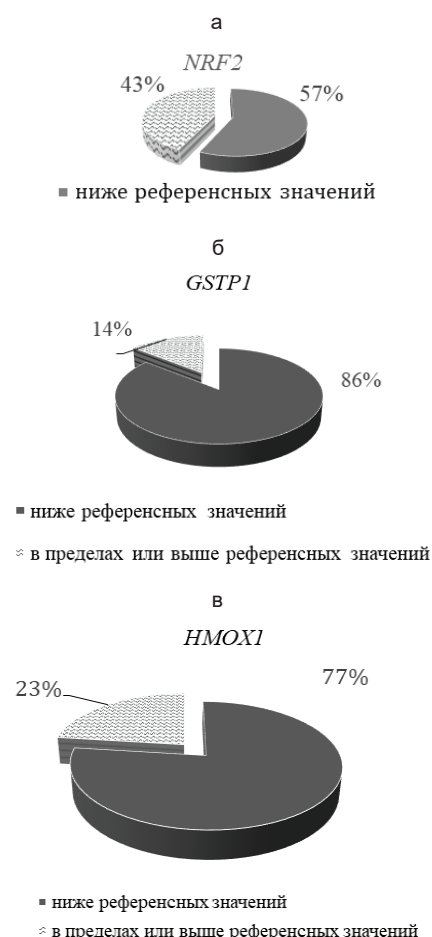


Рис. 1. Распределение уровня экспрессии генов антиоксидантной защиты по отношению к референсным значениям в основной группе больных: а - *NRF2*, б - *GSTP1*, в - *HMOX1*

Сахарный диабет 2 типа в основной группе встречался в 41,2%, в группе сравнения больных с сахарным диабетом 2 типа не было (рис. 2).

Максимальная степень стенозирования сонных артерий в основной группе обследованных пациентов была до 81%, средняя степень стеноза общих и внутренних сонных артерий была от 31 до 45%.

В основной группе средние показатели липидного спектра не превышали референсных значений: ОХС - 3,65 ммоль/л [3,27; 4,74], ЛПНП - 2,4 ммоль/л [1,94; 2,91], ТГ - 1,41 ммоль/л [0,87; 2,67], в то же время выявлены значимые прямые корреляционные связи уровня ОХС, ЛПНП в сыворотке крови и диаметра ОСА, уровня ТГ и диаметра ВСА (табл. 2), что объясняется повышением жесткости сосудистой стенки при смещении показателей липидов в проатерогенную сторону, даже в рамках референсных значений. В основной группе выявлены обратная корреляция между экспрессией гена *GSTP1* и стенозом левой внутренней сонной артерии ($r=-0,59$; $p < 0,05$) (табл. 2), обратная корреляционная связь экспрессии гена *HMOX1* и выраженности стеноза правой внутренней ($r=-0,45$; $p < 0,05$).

В проведенном исследовании показаны взаимосвязи между степенью атеросклеротического стенозирования сонных артерий, уровнем экспрессии генов антиоксидантной защиты и некоторыми показателями липидного обмена у больных с коморбидной патологией. В современной клинической практике возрастает встречаемость кардиоваскулярной патологии в условиях коморбидности, которая наиболее важна у больных с кардиоваскулярной патологией [8]. Сочетанная патология связана не только с увеличением количества больных с несколькими заболеваниями, но и сложностями организации диагностики и лечения, с тяжестью состояния этих пациентов, «маскированием» разных нозологий сходными синдромами, прогнозированием течения заболеваний и сложностями проведения профилактики осложнений, поэтому важна точная диагностика с использованием новых современных методов [2]. АГ, наиболее часто встречающаяся КМ у обследованных пациентов, является многофакторным заболеванием [5]. Патогенез АГ тесно связан с атеросклерозом, нарушением липидного обмена [17]. Окисление до окисленных ЛПНП (oxLDL) липопротеинов низкой плотности в условиях окислительного

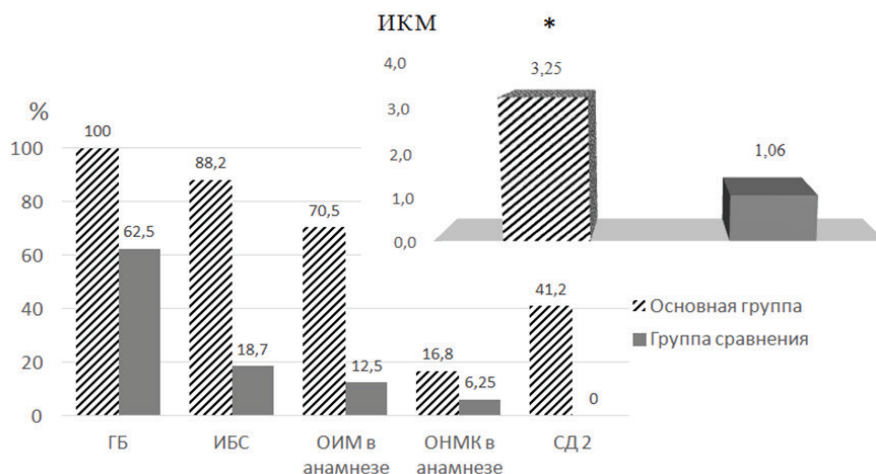


Рис. 2. Встречаемость коморбидной патологии в основной группе и группе сравнения: ИКМ – индекс коморбидности (в баллах), ОИМ – острый инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, * - $p < 0,05$

Таблица 2

Корреляции ультразвуковых, лабораторных показателей и уровня экспрессии генов в основной группе пациентов

Показатель	Экспрессия <i>GSTP1</i>	Диаметр правой ОСА	Диаметр левой ВСА
Стеноз левой внутренней сонной артерии	-0,59*	-0,51	0,37
Общий холестерин сыворотки крови	-0,35	0,55*	0,26
Липопротеиды низкой плотности	-0,13	0,53*	0,45
Триглицериды	0,02	0,32	0,58*

Примечание. ОСА – общая сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия; * - статистическая значимость показателя $p < 0,05$.

стресса является одним из этапов патогенетического каскада атеросклероза [21], что является проявлением патогенетической связи между ОС и дислипидемией. Повышенная секреция хемокинов эндотелиальными клетками и повышенная экспрессия белков адгезии на их поверхности позволяют им рекрутировать моноциты в интиму артерий, а моноциты дифференцируются в макрофаги, которые впоследствии фагоцитируют липиды и образуют пенистые клетки, которые подвергаются некрозу и апоптозу, формируя липидное некротическое ядро атеросклеротической бляшки. Поврежденные эндотелиальные клетки при ОС секретируют факторы роста для активации гладкомышечных клеток (ГМК), которые мигрируют в интиму через фенестрации во внутренней эластической мембране и фагоцитируют липиды, опосредованные поверхностными рецепторами липопротеинлипазы, образуя пенистые клетки, происходящие из ГМК. На поздних стадиях АС ГМК се-

кретируют внеклеточный матрикс (коллаген и эластин), образуя фиброзные капсулы, повышающие нестабильность атеросклеротических бляшек [18]. В регуляции реакции клеток на ОС важную роль играет Nrf2, который является членом семейства факторов транскрипции Cap'n/collar (CNC) – bZIP (basic leucine zipper proteins) с 7 функциональными доменами, участвуя в регуляции их стабильности или транскрипционной активности [19]. Nrf2 связан с комплексом убиквитин лигазы Keap1/Cu13 (Kelch-like epichlorohydrin-associated protein 1/ Cullin 3), что ингибирует его активность. При окислительном стрессе или аналогичных стимулах происходят модификации цистеиновых остатков в Keap1 и связывание с Nrf2 прекращается. После выхода из комплекса Nrf2 проникает в ядро и образует гетеродимер с малым белком Maf (Nrf2-Maf) [16]. Образованные гетеродимеры соединяются с элементами антиоксидантного ответа (ARE) в домене инициации специфич-

ным для последовательности образом [19], способствуя транскрипции антиоксидантных ферментов.

Таким образом, то, что снижение экспрессии генов антиоксидантной защиты способствует развитию и прогрессированию атеросклероза при ССП, подтверждено в исследованиях, однако клинических данных об участии в атерогенезе регуляторной системы Keap1/Nrf2/ARE у коморбидных больных с атеросклерозом немного. Полученные в настоящем исследовании результаты снижения экспрессии гена транскрипционного фактора Nrf2 и генов белков антиоксидантной защиты по мере нарастания стенозирования артерий клинически подтверждают гипотезу об их участии в патогенезе атеросклероза.

Заключение. Низкие показатели экспрессии генов *NRF2*, *GSTP1*, *HMOX1* ассоциированы с большей выраженностью атеросклеротического стенозирования каротидных артерий у больных с коморбидной патологией. В группе больных с каротидным атеросклерозом и выраженным или умеренным стенозированием сонных артерий выявлена обратная корреляционная связь экспрессии генов *GSTP1* и *HMOX1* со степенью стеноза. Полученные новые фундаментальные данные могут быть использованы для разработки новой медицинской технологии прогнозирования прогрессирования атеросклероза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Белялов Ф.И. Лечение болезней сердца в условиях коморбидности. Иркутск, 2014. 311 с. Belyalov F.I. Treatment of heart diseases in conditions of comorbidity. Irkutsk, 2014. 311 p.
2. Вахитова З.Р. Оценка сердечно-сосудистого риска при коморбидной патологии // Beau Bassin. 2017. 46 с.
3. Vakitova Z.R. Assessment of cardiovascular risk in comorbid pathology // Beau Bassin. 2017. 46 p.
4. Динамика распространенности сочетанных хронических неинфекционных заболеваний у трудящихся г. Мирного Республики Саха (Якутия) / Ю.А. Николаев, В.А. Шкурупий, И.М. Митрофанов [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012. № 32 (5). 69-74.
5. Dynamics of prevalence of combined chronic non-communicable diseases in workers of the Peace Republic of Sakha (Yakutia) / J.A. Nikolaev, V.A. Shkuroapi, I.M. Mitrofanov [et al.] // Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2012. 32 (5). 69-74.
6. Инструментальные и лабораторные методы в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек / Д.Н. Нозадзе, О.С. Бурмистенко, А.Е. Семенова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. 2013. № 3 (12). С. 4-10.
7. Instrumental and laboratory methods in the detection of unstable atherosclerotic plaques / D.N. Nozadze, O.S. Burmistenko, A.E. Semenova [et al.] // Atherosclerosis and dyslipidemia. 2013. 3 (12). P. 4-10.
8. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». разработчик Российское кардиологическое общество. 2020. 136 с. https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf
9. Clinical recommendations «Arterial hypertension in adults». developer Russian Cardiology Society. 2020. 136 pp. https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf
10. Латфуллин И.А. Атеросклероз (краткие сведения истории развития, причины, патогенез заболевания, факторы риска, принципы профилактики). Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2015. 144 с.
11. Lathfullin I.A. Atherosclerosis (summary of the history of development, causes, pathogenesis of the disease, risk factors, prevention principles). Kazan: June 2015. 144 p.
12. Свистунов В.В., Макарова А.Е., Воронцова М.В. Атеросклероз, гипертоническая болезнь / ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Иркутск: ИГМУ, 2018. 70 с.
13. Svistunov V.V., Makarova A.E., Vorontsova M.V. Atherosclerosis, hypertension / FSBEI HE Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Irkutsk: Irkutsk State Medical University, 2018. 70 p.
14. Arterial hypertension associated with somatic pathology in present-day practice of internal diseases / Nikolaev Yu.A., et al // Health. 2014. Vol. 6, No.1. P. 94-98.
15. Botts S. R., Fish J. E., Howe K. L. Dysfunction of endothelial cell barrier integrity promotes atherosclerosis: emerging insights into pathogenesis and treatment // Frontiers in Pharmacology. 2021. No 12. 1-18.
16. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review / Mundi S., Massaro M., Scoditti E. et al. // Cardiovascular Research. 2018. No. 114(1). 35-52. DOI: 10.1093/cvr/cvx226
17. Itaconate suppresses atherosclerosis by activating a Nrf2-dependent antiinflammatory response in macrophages in mice / Song J., Zhang Y, Frieler R.A. et al. // J Clin Invest. 2023. No 12;134(3):e173034.
18. Lu H., Daugherty A. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins // Current opinion in lipidology. 2015. Vol. 26, No. 2. P. 152-153.
19. MCL attenuates atherosclerosis by suppressing macrophage ferroptosis via targeting KEAP1/NRF2 interaction / Luo X, Wang L, Zhu X et al. // Redox Biology 69 (2024) 102987.
20. Nrf-2 mediated heme oxygenase-1 expression, an antioxidant-independent mechanism, contributes to anti-atherogenesis and vascular protective effects of ginkgo biloba extract / Chen J.S., Huang P.H., Wang C.H. et al.// Atherosclerosis. 2011. No 214(2). 301-309. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.010
21. Rabbani P.S., Soares M.A., Hameedi S.G. Dysregulation of Nrf2/Keap1 redox pathway in diabetes affects multipotency of stromal cells // Diabetes. 2019. No 68(1). 141-155. doi: 10.2337/db18-0232.
22. Role of Nrf2 and its activators in cardioce-rebral vascular disease / Cheng L., Zhang H., Wu F. [et al.] //Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2020. No. 5 Article ID 4683943. doi: 10.1155/2020/4683943.
23. The role of carotid ultrasound in assessing carotid atherosclerosis in individuals at low-to-intermediate cardiovascular risk / Coll B., Betriu A., Feinstein S.B. et al. // Revista Española de Cardiología (English Edition). 2013. Vol. 66, No. 12. P. 929-934. doi: 10.1016/j.rec.2013.05.030.
24. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases / Cuadrado A., Rojo A. I., Wells G. et al.// Nature Reviews Drug Discovery. 2019. No. 18(4). 295-317. doi: 10.1038/s41573-018-0008-x.
25. The role of Nrf2 in cardiovascular function and disease/ Satta S., Mahmoud A. M., Wilkinson F. L. et al. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017. 18 p. Article ID 9237263. DOI: 10.1155/2017/9237263
26. Tonelli C., Chio I. I. C., Tuveson D.A. Transcriptional regulation by Nrf2 / Antioxidants and Redox Signaling // 2018. No 29(17). 1727-1745. DOI: 10.1089/ars.2017.7342

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

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

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.11

УДК 616.314-089.23

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАСПОЛОЖЕНИЯ ОККЛЮЗИОННЫХ ОРИЕНТИРОВ НА ОРТОПАНТОМОГРАМ- МЕ И ТЕЛЕРЕНТГЕНОГРАММЕ

Проведен сравнительный анализ расположения окклюзионных ориентиров на ортопантомограмме (ОПТГ) и телерентгенограмме (ТРГ) в норме и при патологии прикуса, которое имеет высокий уровень информативности при планировании ортопедического лечения у пациентов с дефектами зубных дуг и зубо-альвеолярных аномалиях окклюзии. В ходе сравнительного анализа данных ортопантомограмм и телерентгенограмм было определено, что инфрадентально-окклюзионная горизонталь, как правило, была параллельна гнатической горизонтали. Отношение размера альвеолярно-суставной линии (Cond-A) с величиной отрезка, пересеченного линией суставного круга на телерентгенограмме, составляло $1,50 \pm 0,09$. На ОПТГ при анализе линейных параметров было отмечено, что отношение расстояния от точки «Cond» до пересечения с эстетической срединной вертикалью к отрезку пересеченного линией суставного круга составляло $1,61 \pm 0,1$, что было близко по значению с числом Фибоначчи. Данное обстоятельство позволяло использование принципа «золотого сечения» при определении радиуса круга при аномалиях положения моляров в вертикальном направлении. Сравнительный анализ расположения окклюзионных ориентиров на ортопантомограмме и телерентгенограмме в норме и при патологии прикуса показал, что оба метода рентгенологического исследования могут быть использованы в клинике ортопедической стоматологии при диагностике зубо-альвеолярных форм аномалий окклюзии и для выбора методов лечения пациентов с дефектами зубных дуг, не ограниченных с дистальной стороны арки. Кроме того, обращает на себя внимание точка пересечения окклюзионных линий и инфрадентально-окклюзионных горизонталей, которые располагаются однотипно на обоих видах рентгенограмм, что делает оба метода рентгенологического исследования приемлемыми в клинической практике зубопротезирования.

Ключевые слова: ортопантомография, телерентгенография, окклюзионная линия, суставная горизонталь, дистально неограниченные дефекты зубных дуг.

A comparative analysis of the location of occlusal landmarks on orthopantomograms and teleroentgenograms in normal and abnormal occlusion was performed, which has a high level of information content when planning orthopedic treatment in patients with defects of the dental arches and dental-alveolar occlusion anomalies. During the comparative analysis of orthopantomograms and teleroentgenograms, it was determined that the infradental-occlusal horizontal, as a rule, was parallel to the gnathic horizontal. The ratio of the alveolar-articular line (Cond-A) to the length of the segment intersected by the articular circle line on the teleroentgenogram was 1.50 ± 0.09 . On the OPG, when analyzing the linear parameters, it was noted that the ratio of the distance from the point "Cond" to the intersection with the aesthetic median vertical to the segment of the articular circle intersected by the line was 1.61 ± 0.1 , which was close in value to the Fibonacci number. This circumstance allowed the use of the "golden section" principle when determining the radius of the circle in case of anomalies in the position of molars in the vertical direction. Comparative analysis of the location of occlusal landmarks on the orthopantomogram and teleroentgenogram in the norm and in case of bite pathology showed that both methods of X-ray examination can be used in the clinic of orthopedic dentistry in the diagnosis of dentoalveolar forms of occlusion anomalies and for choosing treatment methods for patients with defects of the dental arches that are not limited from the distal side of the arch. In addition, the intersection point of the occlusal lines and infradental-occlusal horizontals, which are located in the same way on both types of radiographs, attracts attention, which makes both methods of radiographic examination acceptable in the clinical practice of dental prosthetics.

Keywords: orthopantomography; teleroentgenography; occlusal line; articular horizontal; distally unlimited defects of the dental arches.

Для цитирования: Шкарин В.В., Михальченко Д.В., Дмитриенко С.В., Михальченко А.Д. Сравнительная оценка расположения окклюзионных ориентиров на ортопантомограмме и телерентгенограмме. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 44-48. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.11>

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 400066, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, зд. 1: **ШКАРИН Владимир Вячеславович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, post@volgmed.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7158-0282>, **МИХАЛЬЧЕНКО Дмитрий Валерьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, dmitrii.mikhalchenko@volgmed.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0479-8588>, **ДМИТРИЕНКО Сергей Владимирович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования, svdvolga@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6955-2872>, **МИХАЛЬЧЕНКО Алексей Дмитриевич** – ассистент кафедры, admvolgmed@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6601-1856>.

Введение. Методы оценки состояния челюстно-лицевой области по данным рентгеновских снимков широко используются в клинической практике врачей-стоматологов [8,11]. В представленных работах авторы провели детальное сравнение данных рентгенографии и морфометрии нативных препаратов черепов с полным комплектом зубов постоянного прикуса. Отмечены данные о соотношении размеров верхней и нижней челюсти с учетом одонтометрических показателей.

При клиническом обследовании пациентов незаменимым методом исследования является телерентге-

нография, при которой оценивается положение структур челюстно-лицевой области относительно линейных ориентиров. Наиболее значимыми и спорными вопросами ортодонтии и ортопедической стоматологии являются методы построения и анализа окклюзионной плоскости [1]. В представленном научном исследовании даны рекомендации при построении альвеолярно-окклюзионной горизонтали нижней челюсти ориентироваться на положение мандибулярной плоскости. Полученный ориентир авторы использовали для дальнейшего построения окклюзионной горизонтали и определил их стабильное положение вне за-

висимости от типа роста челюстей и величины нижнечелюстного угла.

Заслуживают внимания работы исследователей, сравнивающих положение мандибулярной плоскости на ортопантомограммах и телерентгенограммах одних и тех же пациентов [10]. В данном исследовании автор показал различные варианты построения мандибулярной плоскости и выявил определенные закономерности при сравнении отмеченной горизонтали на разных видах рентгенограмм. Однако данное исследование было ограничено только положением мандибулярной горизонтали и за точку отсчёта ортопантомограмм была взята конструктивная точка угла нижней челюсти, без учета соразмерности ветви и тела изучаемого органа. При этом исследование проводилось у людей с физиологической окклюзионной нормой.

Специалисты обращают внимание на необходимость комплексного исследования пациентов с различной стоматологической патологией, включая рентгенологические, функциональные и лабораторные методы. Эффективность подобных исследований продемонстрировали авторы на примерах диагностики и лечения пациентов стоматологического профиля в сочетании с соматической патологией, в частности при сахарном диабете и дисплазии соединительной ткани [3,5].

Существенно затрудняют анализ положения окклюзионной плоскости многочисленные варианты аномалий челюстно-лицевой области, при которых меняется положение ключевых зубов различных классов, что в свою очередь отражается на состоянии твердых тканей и пародонтального комплекса [6,14].

Для оценки положения окклюзионной плоскости при её отклонении от азимута зрачковой горизонтали исследователи рекомендуют оценивать телерентгенограмму в прямой проекции и данные ортопантомографии [9]. Такой вид аномалии рекомендовано авторами определять термином «трансверсальная окклюзия». Данное исследование проводилось с учетом роста челюстей. Однако не показаны относительно стабильные ориентиры для построения окклюзионной линии и не учтены особенности височно-нижнечелюстного сустава, определяющего биомеханику нижней челюсти.

На эту особенность обратили внимание специалисты, изучающие пространственное расположение костных

элементов нижнечелюстного сочленения с учетом трузионных типов зубных дуг и расположение передних зубов в гнатическом комплексе [2]. В представленном материале специалистами отмечено влияние окклюзионного равновесия передних зубов на форму суставной ямки и расположение в ней головки нижней челюсти.

Вопросы соразмерности зубных дуг и размеров кранио-фациального комплекса представлены в классификациях специалистов при анализе физиологического окклюзионного статуса [4,7,12]. Однако в ходе исследования авторы сравнивали показатели биометрии зубных дуг с морфометрией головы и лица, что не позволяло оценить положение зубов относительно окклюзионной горизонтали в структуре гнатического комплекса. Тем не менее, сравнительный анализ параметров головы и зубных дуг определяет алгоритм прогнозирования размеров зубных дуг при аномалиях [13].

Данные о положении структур челюстно-лицевого отдела головы относительно расположения стабильных анатомических ориентиров показаны специалистами и отмечены особенности различных периодов онтогенеза [15]. Представлены сведения о вариативности положения зубов относительно окклюзионной плоскости при различных аномалиях и вариантах снижения высоты прикуса [16].

Тем не менее, сведений о положении зубов относительно окклюзионной плоскости, построенной с учетом расположения элементов нижнечелюстного сустава, одновременно на телерентгенограммах и ортопантомограммах мы не встретили, что и определило цель работы.

Цель исследования: провести сравнительный анализ расположения окклюзионных ориентиров на ортопантомограмме и телерентгенограмме в норме и при патологии прикуса.

Материал и методы исследования. В ходе ретроспективного исследования проведен анализ телерентгенограмм (ТРГ) и ортопантомограмм (ОПТГ) одних и тех же молодых людей с физиологическим прикусом, необходимых для разработки метода сравнительного анализа. С этой целью проанализировано 38 клинических случаев. На втором этапе были проанализированы аналогичные данные у 23 чел. с дистально неограниченными дефектами зубочелюстных дуг, у которых были выявлены аномалии окклюзии по вертикали, в частности выдвигание антагонистов. Данное ис-

следование позволило уточнить диагноз и определить тактику лечебных мероприятий.

Для удобства анализа масштабированные (1:1) фотографии рентгеновских снимков размещали в программе Power Point, после чего расставляли точечные ориентиры, среди которых основными считали те, которые размещались на ТРГ и ОПТГ. Основные точки на ТРГ и ОПТГ в соответствии с целью работы были суставные (Cond), установленные в верхней части головки челюсти. Инфрадентальная точка (Id) размещалась на ТРГ в верхнем отделе альвеолярной части с вестибулярной стороны вблизи шейки резца. На ОПТГ указанный ориентир располагался по средней линии между резцами-антимерами в их пришеечной части. Из подбородочных точек наиболее рациональной считали установку точки «гнатион» (Gn). На ОПТГ точка располагалась в нижней части тела челюсти по средней линии. На ТРГ указанный ориентир проецировался на нижней точке подбородка, выступающей вперед. На втором нижнем моляре в дистальной части окклюзионной поверхности как на ТРГ, так и ОПТГ устанавливали окклюзионную точку «hPOcP».

Вспомогательными точками на ТРГ в нашем исследовании были ориентиры для построения линии основания черепа (N-Se), назальной вертикали лица (n-sn), линии Дрейфуса, окклюзионной линии (hPOcP-vPOcP). Кроме того, обозначали точки апикальных базисов («А» и «В») и супраментальную точку (sm) на коже подбородка (рис. 1).

Использование программы Microsoft PowerPoint позволяло строить и совмещать линии и фигуры, позволяющие проводить сравнительный анализ.

В основе анализа расположения окклюзионных ориентиров положено построение суставного круга, радиусом которого было расстояние от вершины суставной головки до окклюзионной точки дистального одонтомера второго моляра (Cond-hPOcP) и построение круга проводили как на ТРГ, так и на ОПТГ с двух сторон. Окклюзионная линия на ТРГ соединяла переднюю и дистальную окклюзионные точки. На ОПТГ соединяли дистальные точки прямой линией. Инфрадентально-окклюзионная линия соединяла точку «Id» с дистальными молярными точками «hPOcP». Нижняя гнатическая горизонталь строилась от точки гнатион (Gn) до точки положения нижнего диаметра круга с одной стороны ТРГ и с обеих сторон ОПТГ (рис. 2).

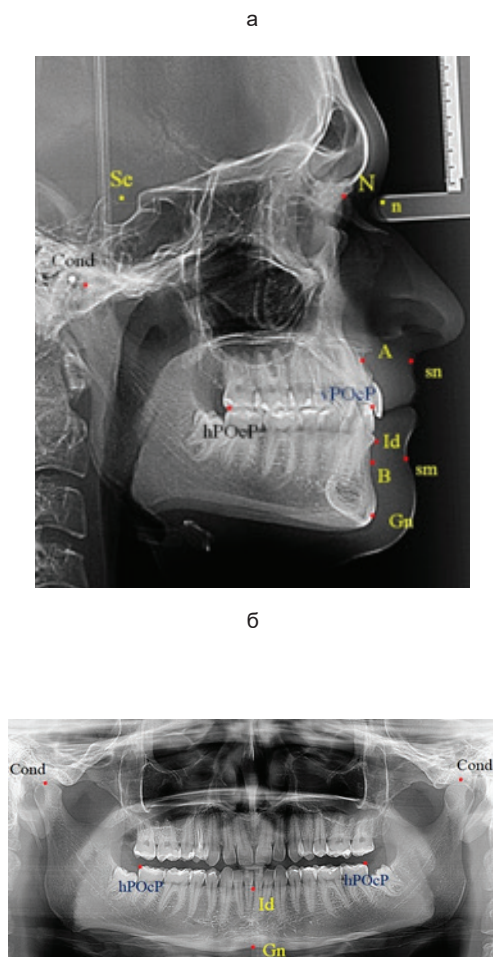


Рис. 1. Расположение основных точек на ТРГ (а) и ОПТГ (б)

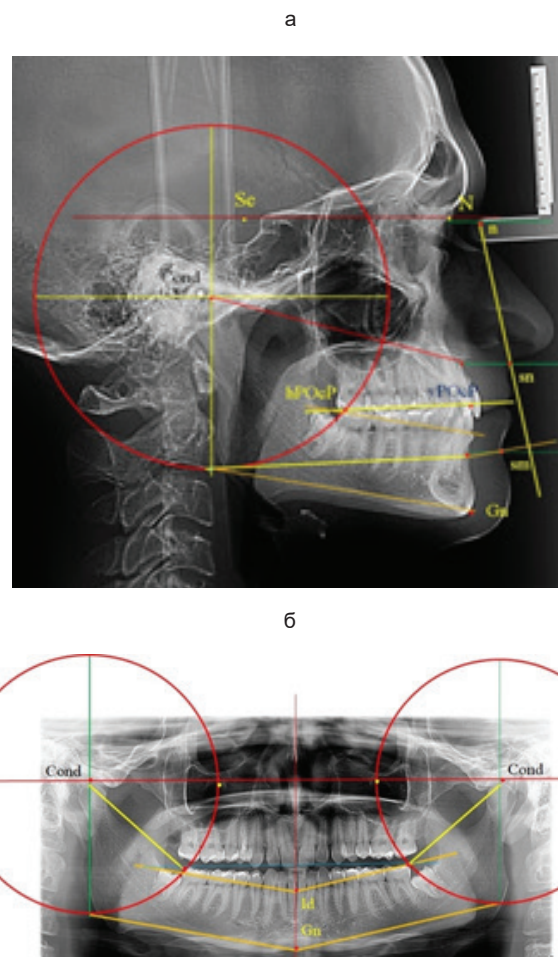


Рис. 2. Методика сравнительного анализа расположения окклюзионных ориентиров на ТРГ (а) и ОПТГ (б)

Вспомогательными ориентирами на ОПТГ была линия, соединяющая суставные точки. На ТРГ назальную вертикаль и линию Дрейфуса использовали для уточнения положения точек апикальных базисов челюстей при не чёткости проецирования верхушек корней резцов на альвеолярную кость. При этом субспинальная точка Downs («А») располагалась на пересечении перпендикуляра к линии Дрейфуса, выходящего из субназальной кожной точки «sn». При определении точки «В» строили перпендикуляр к назальной вертикали, который проходил через супраментальную точку «sm» до соединения с альвеолярной частью челюсти. В ТРГ точку «А» применяли для построения альвеолярно-суставной радиальной линии, а точку «В» соединяли с нижним диаметром круга, получая нижнюю альвеолярную линию.

После расчерчивания рентгеновских снимков оценивали линейные и угловые параметры. На ОПТГ измеряли расстояние от точки «Cond» до точки пересечения с линией суставного

круга. Измеряли углы, образованные срединной эстетической вертикалью и инфрадентально-окклюзионной горизонталью, а также угол наклона гнатической линии к указанной вертикали. Оценивали параллельность суставной и окклюзионной линий.

На ТРГ определяли соотношение альвеолярно-суставной радиальной линии с отрезком, пересечённым суставным кругом. Определяли углы отклонения горизонтальных линий ТРГ от вертикали Дрейфуса и оценивали параллельность нижней альвеолярной горизонтали и окклюзионной линии. Также сравнивали расположение инфрадентально-окклюзионной горизонтали по отношению к гнатической линии.

Оценивали цифровые показатели в программе Microsoft Excel, при этом рассчитывая средние значения с показателем ошибки репрезентативности ($M \pm m$) для определения достоверности по Стьюденту.

Результаты и обсуждение. В ходе сравнительного анализа данных ТРГ и ОПТГ было определено, что инфра-

дентально-окклюзионная горизонталь, как правило, была параллельна гнатической горизонтали как на ТРГ, так и ОПТГ. Также отмечалась параллельность окклюзионной линии ТРГ с нижней альвеолярной линией. На ОПТГ суставная горизонталь при физиологическом прикусе была параллельна окклюзионной межмолярной горизонтали (рис. 3).

При анализе линейных параметров на ТРГ было отмечено, что отношение размера альвеолярно-суставной линии (Cond-A) с величиной отрезка, пересечённого линией суставного круга, составляло $1,50 \pm 0,09$. Данный коэффициент может быть применен для определения радиуса суставного круга при аномальном отклонении дистальной окклюзионной точки у людей с аномалиями окклюзии и при наличии дефектов зубных арок в дистальном отделе.

При измерении угловых параметров была выявлена существенная вариативность показателей. Однако сравнительный анализ выявил определенные закономерности.

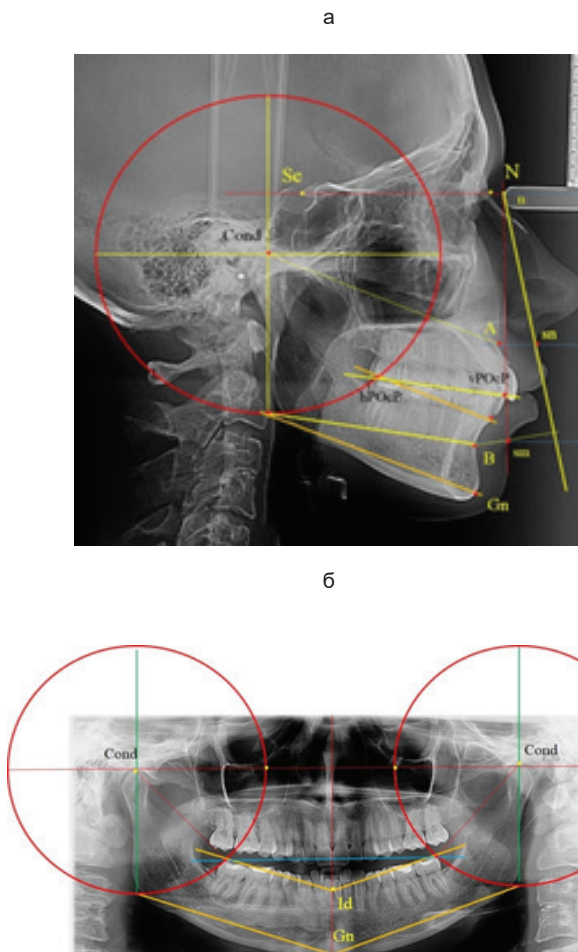


Рис. 3. Сравнительный анализ расположения окклюзионных ориентиров на ТРГ (а) и ОПТГ (б) при физиологической окклюзии

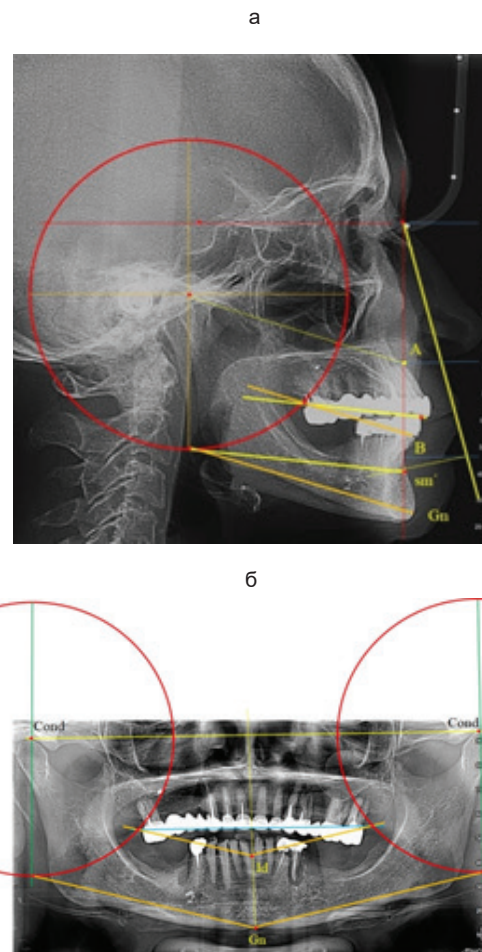


Рис. 4. Сравнительный анализ расположения окклюзионных ориентиров на ТРГ (а) и ОПТГ (б) при патологической окклюзии

На ОПТГ при анализе линейных параметров было отмечено, что отношение расстояния от точки «Cond» до пересечения с эстетической срединной вертикалью к отрезку пересеченной линией суставного круга составляло $1,61 \pm 0,1$, что было близко по значению с числом Фибоначчи. Данное обстоятельство позволяло использование принципа «золотого сечения» при определении радиуса круга при аномалиях положение моляров в вертикальном направлении.

Различия в величине угла, образованного срединной эстетической вертикалью и инфрадентально-окклюзионной горизонталью, а также с углом наклона гнатической линии к указанной вертикали не превышали полутора градусов, и разница в показателях по группе составляла $0,87 \pm 0,62$ градуса. Результат свидетельствовал о параллельности указанных линий и возможности использования гнатической горизонтали в качестве ориентира построения инфрадентально-окклюзионной линии при аномалиях окклюзии.

На ТРГ отмечалась аналогичная

ситуация при анализе наклона указанных горизонталей с вертикалью Дрейфуса. Кроме того, различия в величине углов, образованных вертикалью Дрейфуса с окклюзионной линией и нижней альвеолярной горизонталью, составляли $1,04 \pm 0,91$ градуса. Таким образом, нижняя альвеолярная горизонталь может быть применена для прогноза расположения окклюзионной линии при аномалиях прикуса.

Обращает на себя внимание, что точка пересечения окклюзионной линии с инфрадентально-окклюзионной горизонталью располагалась на дистальной окклюзионной точке второго моляра, что позволит при зубо-альвеолярной деформации антагонистов определять положение дистальной окклюзионной точки.

Сравнительный анализ результатов исследования рентгенограмм пациентов с дистально неограниченными дефектами зубочелюстных дуг показал соответствие в расположении окклюзионных ориентиров ТРГ с данными анализа ортопантомограмм.

В ходе исследования использо-

вался тот же алгоритм построения диагностических линий и фигур, как и у людей с физиологией прикусных соотношений. Радиус суставного круга на ТРГ определяли по отношению размера «Cond-A» к коэффициенту 1,5. Но ОПТГ радиус рассчитывали через отношение половины величины межсуставного расстояния к числу Фибоначчи (1,618). Инфрадентально-окклюзионные горизонтали строили параллельно с гнатическими линиями на обоих снимках (рис. 4).

Обращает на себя внимание точка пересечения окклюзионных линий и инфрадентально-окклюзионных горизонталей, которые располагались однотипно на обоих видах рентгенограмм, что делает оба метода рентгенологического исследования приемлемыми в клинической практике зубопротезирования.

Заключение. Таким образом, сравнительный анализ расположения окклюзионных ориентиров на ортопантомограмме и телерентгенограмме в норме и при патологии прикуса показал, что оба метода рентгеноло-

гического исследования могут быть использованы в клинике ортопедической стоматологии при диагностике зубо-альвеолярных форм аномалий окклюзии и для выбора методов лечения пациентов с дефектами зубных дуг, не ограниченных с дистальной стороны арки. При построении окклюзионной линии наиболее целесообразно использовать её параллельность с гнатической горизонталью, соединяющую супраментальную точку Downs с нижним диаметром суставного круга. Параллельность инфрадентально-окклюзионной горизонтали с гнатической линией нижней челюсти позволяет их использование при определении положения дистальной окклюзионной точки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Анализ наклона окклюзионной плоскости у пациентов с дистальным и мезиальным прикусом / С.Ю. Иванов [и др.] // Институт стоматологии. 2022. № 3(96). С. 44-45.
2. Analysis of the occlusal plane inclination in patients with class II and class III malocclusions / S.Y. Ivanov [et al.] // Institute of Dentistry. 2022. No. 3(96). P. 44-45.
3. Анатомо-топографические особенности височно-нижнечелюстных суставов при различных типах нижнечелюстных дуг / Д.А. Домениук [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14. № 2. С. 363-367. doi: 10.14300/mnnc.2019.14089.
4. Anatomical and topographic features of temporomandibular joints in various types of mandibular arches / D.A. Domeniuk [et al.] // Medical Bulletin of the North Caucasus. 2019. Vol. 14. No. 2. P. 363-367. doi: 10.14300/mnnc.2019.14089.
5. Клиническая И.Д. характеристика глубокого прикуса у подростков при различных степенях тяжести дисплазии соединительной ткани / И.Д. Ушницкий, М.М. Давыдова, Е.Ю. Никифорова, Т.В. Алексеева // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2024. № 1(34). С. 42-48. doi: 10.25587/2587-5590-2024-1-42-48.
6. Clinical I.D. characteristics of deep bite in adolescents with various degrees of severity of connective tissue dysplasia / I.D. Ushnitsky [et al.] // Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences. 2024. No. 1(34). P. 42-48. doi: 10.25587/2587-5590-2024-1-42-48.
7. Определение формы дистальной окклюзии зубных рядов методом сравнительного анализа параметров кранио-фациального комплекса / М.В. Вологина, Д.И. Фурсик, В.В. Бавлакова, А.А. Литвинова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017. № 4(64). С. 112-114. doi: 10.19163/1994-9480-2017-4(64)-112-114.
8. Determination of the form of distal occlusion of dental rows by the method of comparative analysis of the parameters of the cranio-facial complex / M.V. Vologina, D.I. Fursik, V.V. Bavlakova, A.A. Litvinova // Journal of Volgograd State Medical University. 2017. No. 4(64). P. 112-114. doi: 10.19163/1994-9480-2017-4(64)-112-114.
9. Оптимизация оценки качества стоматологического лечения с использованием унифицированной технологии / Т.В. Колесова, В.Н. Наумова, Л.Н. Денисенко, С.П. Деревянченко // Dental Forum. 2021. № 4(83). С. 43-44.
10. Optimization of quality assessment of dental treatment using unified technology / T.V. Kolesova, V.N. Naumova, L.N. Denisenko, S.P. Derevyanchenko // Dental Forum. 2021. № 4(83). P. 43-44.
11. Особенности окклюзионной поверхности зубов у лиц молодого возраста с правильным смыканием боковых зубов / Л.В. Дубова [и др.] // Ортодонтия. 2023. № 4(104). С. 16-20.
12. Criteria for the characteristics of the occlusal surface of teeth in young people with proper lateral tooth closure / L.V. Dubova [et al.] // Orthodontics. 2023. No. 4(104). P. 16-20.
13. Солодкая К.И., Петровская В.В., Гюева Ю.А. Изучение особенностей формы и положения костей основания черепа у людей с различными типами лицевого скелета с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии // Стоматология. 2020. Т. 99. № 6. С. 38-43. doi: 10.17116/stomat20209906138.
14. Solodkaya K.I., Petrovskaya V.V., Gioeva Yu.A. Studying the shape and position of the bones of the base of the skull in people with different types of facial skeleton using cone beam computed tomography // Dentistry. 2020. Vol. 99. No. 6. P. 38-43. doi: 10.17116/stomat20209906138.
15. Фадеев Р.А., Кузакова А.В. Модифицированный метод анализа профильных телерентгенограмм черепа (Часть II) // Институт стоматологии. 2009. № 2(43). С. 28-29.
16. Fadeev R.A., Kuzakova A.V. A modified method for analyzing profile telerentgenograms of the skull (Part II) // Institute of Dentistry. 2009. No. 2(43). P. 28-29.
17. Фадеев Р.А., Ланина А.Н., Андреищев А.П. Использование данных телерентгенографии для количественной оценки зубочелюстно-лицевых нарушений // Лучевая диагностика и терапия. 2012. № 1(3). С. 50-61.
18. Fadeev R.A., Lanina A.N., Andreishchev A.R. Using the results of radiocephalometric analysis for quantitative analysis of dentooral facial disorders // Diagnostic radiology and radiotherapy. 2012. No. 1(3). P. 50-61.
19. Фомин И.В. Методы определения ориентиров для построения мандибулярной плоскости на рентгенограммах // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2023. Т. 20, № 2. С. 11-15.
20. Fomin I.V. Methods for determining landmarks for constructing the mandibular plane on X-rays // Volgograd scientific and medical journal. 2023. Vol. 20. No. 2. P. 11-15.
21. Фомин И.В. Особенности расположения мандибулярной и окклюзионной плоскостей на телерентгенограммах с разными типами роста лица // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2023. Т. 20, № 2. С. 26-29.
22. Fomin I.V. Features of the location of the mandibular and occlusive planes on teleradiograms with different types of facial growth // Volgograd scientific and medical journal. 2023. Vol. 20. No. 2. P. 26-29.
23. Чеканин И.М., Беккер Д.С., Малых В.С. Взаимосвязь формы и размеров зубных дуг с параметрами кранио-фациального комплекса при мезоцефалии // Вестник научных конференций. 2023. № 5-3(93). С. 117-121.
24. Chekanin I.M., Becker D.S., Malykh V.S. The relationship of the shape and size of dental arches with the parameters of the craniofacial complex in mesocephaly // Bulletin of scientific conferences. 2023. No. 5-3(93). P. 117-121.
25. Биометрия постоянного окклюзионного зубного ряда – сравнительный алгоритм для реального и дизайн-индикаторов / В.В. Бородина, Д. Домениук, Л. Вейсхайм, С. Дмитриенко // Archiv EuroMedica. 2018. Т. 8. № 1. С. 25-26. doi: 10.35630/2199-885X/2018/8/1/25.
26. Dependence of stress strain hard tissues and periodont on horizontal deformation degree / A.V. Lepilin [et al.] // Archiv EuroMedica. 2019. Vol. 9. No. 1. P. 173-174. doi: 10.35630/2199-885X/2019/9/1/173.
27. Математическое моделирование для верхней дентальной дуги при первичной окклюзии / М. Порфириадис, С. Дмитриенко, Д. Домениук, Г. Будайчиев // Archiv EuroMedica. 2018. Т. 8. № 1. С. 36-37. doi: 10.35630/2199-885X/2018/8/1/36.
28. Non-removable arch orthodontic appliances for treating children with congenital maxillofacial pathologies – efficiency evolution / V. Shkarin, B. Davydov, D. Domenyuk, S. Dmitrienko // Archiv EuroMedica. 2018. Vol. 8. No. 1. P. 97-98. doi: 10.35630/2199-885X/2018/8/1/97.

И.Д. Ушницкий, А.А. Иванова, О.С. Унусян, А.В. Иванов,
Я.А. Ахременко, К.В. Комзин, О.П. Иванова, П.П. Бессонов,
Н.Г. Бессонова

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.12

УДК 616.31-08-039.71

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРИ ДИСБАКТЕРИОЗЕ

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование больных хроническим пародонтитом с дисбиозом (n=504) и без дисбиоза (n=732) в возрасте от 15 до 74 лет. При этом разработанный способ лечения хронического генерализованного пародонтита применяли у 328 пациентов в возрасте от 35 до 48 лет с сопутствующими заболеваниями ЖКТ и лабораторно установленным дисбиозом толстого кишечника II степени. При проведении комплексного лечения для восстановления дисбиоза полости рта местно использовали лечебную пасту с введением в пародонтальный карман на основе синбиотика «Бифицин Форте» 20 млрд КОЕ, масляного раствора витамина «А» и оксида цинка с последующей фиксацией защитной повязкой «Парасепт». Дополнительно назначался прием синбиотика «Бифицин Форте» 20 млрд КОЕ внутрь. Установлено, что применение синбиотика в комплексном лечении хронического пародонтита способствует стимуляции роста полезных бактерий и снижению числа патогенной микрофлоры в пародонтальном кармане с последующим снижением интенсивности воспалительного процесса, отека и кровоточивости тканей пародонта. Разработанный метод обуславливает повышение клинической эффективности лечения заболеваний пародонта, характеризующихся воспалительно-деструктивным процессом тканей пародонта, профилактику хронических очагов инфекции в челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: ткани пародонта, воспалительный процесс, кровоточивость, отек десны, желудочно-кишечный тракт, дисбиоз, полость рта, синбиотик, лечение, профилактика.

A clinical and epidemiological study was conducted in groups with dysbiosis (n=504) and without dysbiosis (n=732) aged from 15 to 74 years. At the same time, the developed method for the treatment of chronic generalized periodontitis was used in 328 patients aged 35 to 48 years with concomitant gastrointestinal diseases and laboratory-established grade 2 dysbiosis of the large intestine. In the course of complex treatment to restore oral dysbiosis, a therapeutic paste was used locally with administration into the periodontal pocket based on synbiotic "Bifikin Forte" 20 billion CFU, oil solution of vitamin "A" and zinc oxide with subsequent fixation with protective dressing "Parasept". In addition, oral administration of synbiotic "Bifikin Forte" 20 billion CFU was prescribed. Results. Application of synbiotic in complex treatment of chronic periodontitis promotes stimulation of growth of beneficial bacteria and reduction of pathogenic microflora in periodontal pocket with subsequent reduction of intensity of inflammatory process, edema and bleeding of periodontal tissues. The developed method causes the increase of clinical effectiveness of treatment of periodontal diseases characterized by inflammatory-destructive process of periodontal tissues, prevention of chronic foci of infection in the maxillofacial area.

Keywords: periodontal tissues, inflammatory process, bleeding, gingival edema, gastrointestinal tract, dysbiosis, oral cavity, synbiotic, treatment, prevention.

Для цитирования: Ушницкий И.Д., Иванова А.А., Унусян О.С., Иванов А.В., Ахременко Я.А., Комзин К.В., Иванова О.П., Бессонов П.П., Бессонова Н.Г. Способ лечения хронического пародонтита средней степени тяжести при дисбактериозе. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 49-55. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.12>

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», 677016, г. Якутск, ул. Кулаковского, 36: **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, incadim@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4044-3004, **ИВАНОВА Айталиня Алексеевна** – ст. преподаватель, aitalinalex@mail.ru, ORCID: 0009-0008-7357-9902, **УНУСЯН Оник Саркисович** – к.м.н., доцент, onikunusyan@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8839-4205, **ИВАНОВ Андриан Владимирович** – к.м.н., доцент, andrian_ivanov@mail.ru, ORCID: 0009-0003-9352-1111, **АХРЕМЕНКО Яна Александровна** – к.м.н., доцент, yanalex2007@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9530-3319, **КОМЗИН Кирилл Васильевич** – ст. преподаватель, de_trout@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2788-0397, **БЕССОНОВ Прокопий Прокопьевич** – к.м.н., доцент, bessonovprosc@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6649-8452, **БЕССОНОВА Наталья Георгиевна** – к.м.н., доцент, bessonovang@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6169-3304, **ИВАНОВА Ольга Павловна** – д.м.н., доцент, в.н.с. ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6, olgaa-75@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1459-7747.

Введение. Современные исследования определяют полифакторность развития хронического пародонтита, которая при проведении этиопатогенетической терапии и профилактики, вызывает некоторые трудности [3]. Развитие воспалительного процесса в основном связано с агрессивным воздействием пародонтопатогенных микроорганизмов при нарушениях микрофлоры полости рта, приводящим к нарушению функции зубочелюстной системы [6]. Кроме того, в патогенезе хронического пародонтита немаловажное значение имеют неудовлетворительная гигиена полости рта, наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, снижение иммунитета и др. [1, 9]. При этом дисфункции желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся дисбактериозом кишечника, обуслав-

ливают выраженное течение хронического пародонтита за счет активизации вирулентности пародонтопатогенной микрофлоры [8].

Комплексное лечение болезней пародонта предусматривает применение широкого спектра различных средств и методов терапии, профилактики и реабилитации, которые по отдельности могут привести к кратковременному клиническому эффекту [5, 7]. При этом применение различных средств в клинической пародонтологии часто оказывается недостаточно эффективным, особенно при наличии нарушения микрофлоры [4].

На сегодняшний день изучены положительные свойства применения синбиотиков в терапии хронического пародонтита [2]. Однако до конца не решены проблемы устранения дисбио-

за и позитивного воздействия пробиотиков и пребиотиков на микрофлору пародонтального кармана [4]. В связи с этим исследования, направленные на решение указанных проблем, являются актуальными.

Материалы и методы исследования. Проводилось клинико-эпидемиологическое исследование групп с дисбиозом ($n=504$) и без дисбиоза ($n=732$) в возрасте от 15 до 74 лет. При этом в соответствии с требованиями современной концепции доказательной медицины были сформированы рандомизированная (исследуемая) группа ($n=328$) с дисбиозом второй степени тяжести, группа (сравнения) ослепления ($n=31$) без дисбиоза с хроническим пародонтитом средней степени тяжести и группа плацебо-контроля ($n=29$) без дисбиоза с хроническим пародонтитом средней степени тяжести, где не проводились лечебно-профилактические мероприятия. Возраст исследованных, включенных в группы, составлял от 35 до 48 лет. В исследуемой группе применяли разработанный способ лечения хронического генерализованного пародонтита (заявка о выдаче патента на изобретение №2024126815 от 12.09.2024, получено положительное решение о выдаче патента от 27.12.2024). Критериями включения в исследование были пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести с установленным диагнозом дисбиоз II степени с сопутствующими патологиями ЖКТ, критериями невключения – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и тяжелой степени тяжести без дисбиоза, а исключения – пациенты, изъявившие нежелание принимать участие в исследованиях. Исследование проводилось в стоматологической поликлинике и микробиологической лаборатории Клиники ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», а также в стационаре отделения гастроэнтерологии и бактериологической лаборатории ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница».

В условиях стационара проводился ретроспективный и проспективный анализ историй болезни с выкипировкой результатов клинико-лабораторных и объективных исследований врачей-гастроэнтерологов. Изучение патологических процессов полости рта производилось с анализом болезней тканей пародонта по коммунальному пародонтальному индексу CPI (1978) в группах с дисбиозом ($n=504$) и без

дисбиоза ($n=732$). Проводилось изучение индекса гигиены полости рта по ИГР-У (1964) в группах с дисбиозом ($n=464$) и без дисбиоза ($n=716$). Также проводилось определение пародонтального индекса по А. Расселу (1956) в группах с дисбиозом ($n=318$) и без дисбиоза ($n=237$). Для исследования применяли карту стоматологического обследования, рекомендованную ВОЗ (2013). Кроме того, по полученным результатам определяли потребность в стоматологической помощи обследованных пациентов по методу П.А. Лесуса (1987).

Комплексное лечение в основной группе проводили с применением разработанного способа лечения хронического пародонтита средней степени тяжести при дисбиозе II степени. С целью уменьшения количества патогенных микробных ассоциаций в биотопе десны и восстановления микробиоценоза полости рта у пациентов основной группы для местного лечения применяли лечебную пасту с синбиотиком «Биофин Форте» 20 млрд КОЕ (свидетельство государственной регистрации АМ.01.11.01.003.R.000001.01.24), масляным раствором витамина «А» (государ. реестр лекарственных средств Рег. № PN 001778/01) и оксидом цинка (государственный реестр лекарственных средств Рег. № ФС-001204, паспорт безопасности в соотв. с ГОСТ 30333-2007 ROTI@nanoMETIC $\geq 99\%$, 25 nm, номер статьи: 8278, Версия: GHS 1.0 ru), где их массовое процентное соотношение составляет 54-55, 33-35 и 10-13%. Компоненты смешивали до получения густой сметанообразной консистенции, далее приготовленную пасту вводили в пародонтальный карман и фиксировали ее защитной повязкой «Парасепт» (регистр. в федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения №ФСР 2007/00142, ТУ 9391-067-45814830-2002 от 16 ноября 2020 г.). При этом дневная процедура связана с однократным введением лечебной пасты в пародонтальный карман, курс включает 8-10 процедур. Кроме того, внутрь назначали «Биофин Форте» 20 млрд КОЕ по 1 капсуле в день в течение 3-4 недель. В группе сравнения проводили лечение с применением жидкого синбиотика «Нормофлорин®-Д», который вводили в пародонтальный карман в объеме 0,2 мл ежедневно в течение 12-14 дней с последующим проведением наддесневых аппликаций данного средства в течение 15 мин. Кроме того, пациентам рекомендован прием внутрь 20 мл синбиотика 2 раза в

день перед приемом пищи в течение 30 дней. Для микробиологического исследования материал из пародонтального кармана (воспалительный очаг) получали с помощью тонкого зонда-тампона, который помещался в жидкую транспортную среду «Амиеса». Материал исследовали методом ПЦР в режиме реального времени с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Среднее число при статистической обработке выражали в lg КОЕ, где 10^1 КОЕ=1 lg КОЕ (КОЕ – колониеобразующая единица, микробная клетка).

На проведение комплексного клинического и лабораторного обследования было получено одобрение локального этического комитета Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» (протокол №15 от 31 октября 2018 г. решение №2). Перед проведением исследований все участники давали добровольное информированное согласие.

Статистическая обработка полученных материалов проводилась с применением программы «SPSS-22». При этом оценка объема выборки клинического материала и ее достаточный размер (sample size) проводилась по К.А. Отдельновой (1980).

Результаты и обсуждение. На сегодняшний день совершенствование лечебно-профилактических мероприятий болезней пародонта имеет крайне важное научное и практическое значение. С учетом изложенного нами проводилась оценка распространенности и интенсивности заболеваний тканей пародонта у обследованных возрастных групп с дисбиозом и без дисбиоза (табл. 1). Так, среднестатистический показатель частоты заболеваний пародонта у обследованных возрастных групп обследованных без дисбиоза составляет $88,58 \pm 0,06\%$, тогда как в группе с дисбиозом – $90,78 \pm 0,06\%$ ($p < 0,05$). При этом максимальный уровень распространенности болезней пародонта был выявлен в возрастной группе 45-54 года, где показатель в группе без дисбиоза составил $95,67 \pm 0,08\%$, а с дисбиозом – $97,33 \pm 0,04\%$ ($p < 0,05$), а минимальный уровень был выявлен в возрастной группе 65-74 года без дисбиоза – $72,54 \pm 0,77\%$, с дисбиозом – $73,79 \pm 0,69\%$ ($p > 0,05$), что связано с наличием в группах лиц с полной потерей зубов. Тем временем в показателях здоровых секстантов, не имеющих заболевания пародонта, имеется определенная закономерность максимального снижения с возрастом: у 15-летних подростков без

Таблица 1

Клиническая характеристика частоты и структуры болезней пародонта в группах с дисбиозом и без дисбиоза полости рта

Возрастные группы	Количество обследованных	Распространенность (%)	CPI (%)			
			здоровые	кровоточивость	над- и поддесневые камни	пародонтальный карман
15 лет	С дисбиозом (n=84)	93,46±0,14	6,54±0,14	41,32±1,16	39,94±1,19	12,20±1,81
	Без дисбиоза (n=124)	89,54±0,18 p<0,05	10,46±1,56 p<0,05	38,93±0,88 p<0,05	38,78±0,88 p>0,05	11,83±1,35 p>0,05
20-34 года	С дисбиозом (n=95)	93,59±0,13 p<0,05	6,41±1,92 p>0,05	30,27±1,30 p>0,05	45,81±0,98 p<0,05	17,51±1,56 p>0,05
	Без дисбиоза (n=220)	91,23±0,10	5,78±1,14	28,54±0,75	43,51±0,57	15,83±0,91
35-44 года	С дисбиозом (n=148)	95,77±0,06 p<0,05	4,23±1,48 p>0,05	14,18±1,26 p>0,05	41,83±0,83 p>0,05	39,76±0,86 p>0,05
	Без дисбиоза (n=234)	93,96±0,07	6,04±1,09	13,88±0,93	40,92±0,61	39,16±0,63
45-54 года	С дисбиозом (n=113)	97,33±0,04 p<0,05	2,67±1,80 p>0,05	9,03±1,63 p>0,05	34,63±1,15 p>0,05	53,67±0,80 p>0,05
	Без дисбиоза (n=95)	95,67±0,08	4,33±1,97	8,31±1,79	33,87±1,27	53,49±0,86
65-74 года	С дисбиозом (n=64)	73,79±0,69 p>0,05	0,21±0,10 p>0,05	7,28±1,77 p>0,05	16,74±1,52 p>0,05	49,77±0,64 p>0,05
	Без дисбиоза (n=59)	72,54±0,77	0,79±0,07	6,99±1,84	16,37±1,57	49,18±0,65
Средние показатели	С дисбиозом (n=504)	90,78±0,06 p<0,05	4,01±0,70 p<0,05	20,39±0,58 p<0,05	35,79±0,46 p<0,05	34,58±0,47 p<0,05
	Без дисбиоза (n=732)	88,58±0,06	5,48±0,55	19,33±0,47	34,69±0,38	36,31±0,37
Возрастные группы	Количество обследованных	CPI (СЕКТАНТ)				
		здоровые	кровоточивость	над- и поддесневые камни	пародонтальный карман	не учтенные сектанты
15 лет	С дисбиозом (n=84)	0,44±0,12 p>0,05	2,20±0,08 p>0,05	2,85±0,07 p>0,05	0,38±0,12 p>0,05	0,13±0,13 p>0,05
	Без дисбиоза (n=124)	0,42±0,09	2,17±0,06	2,83±0,05	0,37±0,09	0,21±0,10
20-34 года	С дисбиозом (n=95)	0,24±0,11 p>0,05	1,83±0,08 p>0,05	2,72±0,06 p>0,05	1,11±0,10 p>0,05	0,10±0,12 p>0,05
	Без дисбиоза (n=220)	0,22±0,06	1,81±0,05	2,75±0,03	1,09±0,05	0,13±0,07
35-44 года	С дисбиозом (n=148)	0,13±0,09 p>0,05	1,05 ±0,76 p>0,05	2,41±0,05 p>0,05	2,13 ±0,05 p>0,05	0,28 ±0,08 p>0,05
	Без дисбиоза (n=234)	0,12±0,09	1,04±0,07	2,34±0,05	2,15±0,05	0,35±0,08
45-54 года	С дисбиозом (n=113)	0,09±0,10 p>0,05	0,41±0,10 p>0,05	1,20 ±0,08 p>0,05	2,83±0,05 p>0,05	1,47 ±0,08 p>0,05
	Без дисбиоза (n=95)	0,08±0,12	0,39±0,11	1,21±0,09	2,81±0,06	1,51±0,09
65-74 года	С дисбиозом (n=64)	0,03 ±0,15 p>0,05	0,16±0,15 p>0,05	0,57±0,14 p>0,05	3,09 ±0,07 p>0,05	2,15±0,10 p>0,05
	Без дисбиоза (n=59)	0,04±0,16	0,15±0,16	0,55±0,09	3,05±0,05	2,21±0,10
Всего	С дисбиозом (n=504)	0,18±0,04 p>0,05	1,13±0,03 p>0,05	1,95±0,02 p>0,05	1,90±0,02 p>0,05	0,98±0,03 p<0,05
	Без дисбиоза (n=732)	0,17±0,03	1,11±0,02	1,93±0,02	1,89±0,02	0,88±0,03

Примечание. Степень статистической значимости определена в группах с дисбиозом и без дисбиоза.

Таблица 2

Состояние гигиены полости рта у обследованных групп подростков и взрослых

Возраст	Количество обследованных	Зубной налет	Зубной камень	ОНИ-S Грин-Вермиллиона
15 лет	С дисбиозом (n=84)	2,71±0,06	1,18±0,02	3,89±0,08
	Без дисбиоза (n=124)	1,67±0,02*	1,24±0,02*	2,91±0,05*
20-34 года	С дисбиозом (n=110)	1,73±0,03	1,75±0,03	3,48±0,06
	Без дисбиоза (n=164)	1,31±0,01*	1,63±0,02*	2,94±0,04*
35-44 года	С дисбиозом (n=148)	2,14±0,03	1,68±0,02	3,82±0,05
	Без дисбиоза (n=234)	2,09±0,02	1,63±0,01*	3,72±0,04*
45-54 года	С дисбиозом (n=122)	2,44±0,04	1,88±0,03	4,32±0,07
	Без дисбиоза (n=194)	2,41±0,03	1,85±0,02	4,26±0,05
Всего	С дисбиозом (n=464)	2,25±0,01	1,62±0,01	3,87±0,02
	Без дисбиоза (n=716)	1,85±0,01**	1,59±0,01**	3,44±0,02**

* Значимые различия среди групп с дисбиозом и без дисбиоза. ** Значимые различия средних значений групп с дисбиозом и без дисбиоза.

дисбиоза они составили $10,46 \pm 1,56\%$, с дисбиозом – $6,54 \pm 0,14\%$ ($p < 0,05$), в группах 65-74 года снижались до уровня цифровых значений $0,79 \pm 0,07\%$ и $0,21 \pm 0,10\%$ ($p > 0,05$) соответственно. Такой симптом, как кровоточивость, у 15-летних подростков без дисбиоза составил $38,93 \pm 0,88\%$, с дисбиозом – $41,32 \pm 1,16\%$ ($p < 0,05$), а в возрастной группе 65-74 года без дисбиоза – $6,99 \pm 1,84\%$, с дисбиозом – $7,28 \pm 1,77\%$ ($p > 0,05$). Между тем наличие над- и поддесневых зубных камней в возрастной группе 65-74 года без дисбиоза находился на уровне $16,37 \pm 1,57\%$, с дисбиозом – $16,74 \pm 1,52\%$ ($p > 0,05$), а в возрасте 20-34 года без дисбиоза $43,51 \pm 0,57\%$, с дисбиозом – $45,81 \pm 0,98\%$ ($p < 0,05$). Наличие пародонтального кармана у лиц в возрасте 15 лет без дисбиоза составляло $11,83 \pm 1,35\%$ ($p > 0,05$), с дисбиозом – $12,20 \pm 1,81\%$, а в возрастной группе 45-54 года без дисбиоза он находился на уровне $53,49 \pm 0,86\%$, а с дисбиозом – $53,67 \pm 0,80\%$ ($p > 0,05$).

Следует отметить, что в интенсивности течения болезни пародонта у обследованных возрастных групп имеются определенные клинические симптоматические особенности, где показатель здоровые секстанты в возрастной группе 65-74 года составил у лиц без дисбиоза $0,04 \pm 0,16\%$, с дисбиозом – $0,03 \pm 0,15\%$ ($p > 0,05$), а у 15-летних без дисбиоза – $0,42 \pm 0,09\%$ и с дисбиозом – $0,44 \pm 0,12\%$ ($p > 0,05$). При этом симптом кровоточивости у лиц 65-74 года без дисбиоза составлял $0,15 \pm 0,16\%$, с дисбиозом – $0,16 \pm 0,15\%$ ($p > 0,05$), а у 15-летних подростков без дисбиоза – $2,17 \pm 0,06\%$, а с дисбиозом – $2,20 \pm 0,08\%$, что характеризует агрессивное течение болезни пародонта с возрастом. Тем временем проведенное клиническое исследование выявило значительное снижение показателя над- и поддесневых зубных камней с возрастом: у 15-летних он в группе без дисбиоза находился на уровне $2,83 \pm 0,05\%$ и с дисбиозом – $2,85 \pm 0,07\%$, тогда как в возрастной группе 65-74 года без дисбиоза составил $0,55 \pm 0,09\%$, с дисбиозом – $0,57 \pm 0,14\%$ соответственно. Аналогичная тенденция определяется в данных пародонтального кармана, где в группе лиц без дисбиоза 65-74 года показатель составил $3,05 \pm 0,05\%$, с дисбиозом – $3,09 \pm 0,07\%$, а у 15-летних – $0,37 \pm 0,09\%$ и $0,38 \pm 0,12\%$ соответственно. Между тем противоположная тенденция увеличения показателей неучтенных секстантов определяется в возрастных группах 20-34 года и 65-74

года без дисбиоза, где показатели составили $0,13 \pm 0,07\%$ и $2,21 \pm 0,10\%$, а с дисбиозом – $0,10 \pm 0,12\%$ и $2,15 \pm 0,10\%$ соответственно. Это подтверждает, что основным этиологическим фактором потери зубов являются заболевания пародонта.

У обследованных возрастных групп определяется высокий уровень распространенности и неблагоприятная тенденция клинического течения болезни пародонта с возрастом, клинически более тяжелое их течение определяется в группах лиц с дисбиозом полости рта. Выявленные клинические особенности диктуют необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на совершенствование пародонтологической помощи населению.

В структуре этиологических факторов воспалительных процессов тканей пародонта важное значение имеет над- и поддесневой зубной налет, который тесно связан с состоянием гигиены полости рта. С учетом изложенного проводилось изучение состояния гигиены полости рта (табл. 2). Полученные результаты гигиенического состояния полости рта у обследованных возрастных групп подростков и взрослых определяют неблагоприятную ситуацию, которая связана с наличием зубного налета и камня, выявленных при проведении данного исследования. Так, в возрастных груп-

пах с дисбиозом 15 лет и 20-34 года определяется плохое гигиеническое состояние по сравнению с группами без дисбиоза ($p < 0,05$), где выявлена удовлетворительная гигиена полости рта. При этом данные зубного налета и камня в данных возрастных группах интерпретируются как удовлетворительный уровень. В возрастной группе 35-44 года с дисбиозом и без дисбиоза по данным зубного камня отмечается удовлетворительный уровень. Однако данные суммарного значения индекса ИГР-У в данной обследованной группе оцениваются как плохая гигиена, тогда как в группе 45-54 года с дисбиозом и без дисбиоза по данным зубного налета и камня, а также суммарным значениям гигиенического индекса установлено плохое гигиеническое состояние.

Необходимо отметить, что среднестатистический показатель зубного налета у лиц с дисбиозом ($2,25 \pm 0,01$) характеризуется как плохое гигиеническое состояние, а без дисбиоза показатель находился в пределах $1,85 \pm 0,01$, который интерпретируется как удовлетворительный уровень. Данные показателя зубного камня во всех обследованных возрастных группах с дисбиозом и без дисбиоза характеризуют удовлетворительное гигиеническое состояние полости рта. Полученные среднестатистические суммарные значения ИГР-У в обследованных группах

с дисбиозом и без дисбиоза характеризуют плохие уровни гигиенического состояния полости рта. При этом в группах с дисбиозом данные зубного налета выражают плохой уровень, без дисбиоза показатель определяется как удовлетворительное значение, а по показателям зубного камня в группах с дисбиозом и без дисбиоза определяется как удовлетворительный уровень.

До проведения лечения хронического пародонтита средней степени тяжести разработанного способа данные пародонтального индекса по Расселу в группах с дисбиозом составили 3,9 и без дисбиоза – 3,2, что при интерпретации характеризует пародонтит средней степени тяжести.

Анализ проведенного комплексного лечения хронического пародонтита средней степени тяжести у пациентов с дисбиозом толстого кишечника II степени характеризует наличие определенных клинических особенностей. Так, микрофлора пародонтального кармана представлена грампозитивными и грамотрицательными аэробными и анаэробными микроорганизмами, а также дрожжеподобными грибами

рода *Candida*. Из анаэробов у пациентов преобладали грамотрицательные бактерии рода *Tannerella*, *Treponema* и *Fusobacterium*. Аэробный компонент был представлен многочисленными видами грамположительных стрептококков и грамотрицательными нейсериями. Видовой состав и среднее содержание микроорганизмов в исследуемой группе, группе сравнения и группе плацебо-контроля до и после лечения представлены в табл.3.

Результаты, полученные через месяц комплексного лечения хронического пародонтита средней степени тяжести в исследуемой группе с использованием разработанной лечебной пасты, свидетельствуют об определенном восстановлении микрофлоры пародонтального кармана и снижении условно-патогенной микрофлоры в полости рта. Так, количество *Tannerella forsythensis* составило 3 lg КОЕ, *Treponema denticola* также 3 lg КОЕ, средний показатель для рода *Streptococcus* снизился до 3,75 lg КОЕ, для рода *Neisseria* – до 4,5 lg КОЕ, содержание грибов рода *Candida* и фузобактерий снизилось не так значи-

тельно и составило 5 lg КОЕ для обоих микроорганизмов. Таким образом, видно, что наиболее чувствительными к терапевтическому воздействию оказались трепонема и стрептококки. Аналогичная тенденция динамических изменений клинической картины и положительное изменение баланса микрофлоры отмечаются у пациентов группы сравнения. При этом в группе плацебо-контроля количественные показатели микробиоты пародонтального кармана остаются соответственно неизменными.

Динамическое изменение баланса микрофлоры пародонтального кармана у исследуемой группы сопровождалось проявлением положительных изменений в тканях пародонта на этапах проведенного комплексного лечения уже на 3-и сут в виде обратного развития воспалительного процесса с последующим уменьшением отека тканей пародонта и исчезновением кровоточивости десен. После стихания воспалительного процесса тканей пародонта некоторым пациентам по показаниям проводились хирургические методы лечения, которые включали

Таблица 3

Сравнительная характеристика эффективности разработанной лечебной пасты на этапах лечения хронического пародонтита средней степени тяжести с дисбиозом II степени

Виды микроорганизмов	Количество, lg КОЕ до лечения			Количество, lg КОЕ к окончанию лечения		
	исследуемая группа (n=328)	группа сравнения (n=31)	группа плацебо-контроля (n=29)	исследуемая группа (n=328)	группа сравнения (n=31)	группа плацебо-контроля (n=29)
<i>Tannerella forsythensis</i>	7 ±0,02	8 ±0,08	7±0,04	3 ±0,05	4 ±0,21	7±0,04
<i>Treponema denticola</i>	8 ±0,04	7 ±0,08	8±0,09	3 ±0,05	5 ±0,13	8±0,09
<i>Streptococcus oralis</i>	8 ±0,02	7 ±0,13	7±0,04	5 ±0,03	4 ±0,21	7±0,04
<i>S. sanguis</i>	7 ±0,03	8 ±0,17	8±0,09	3 ±0,04	4 ±0,21	8±0,09
<i>S. aureus</i>	8 ±0,04	8 ±0,13	7±0,04	3 ±0,05	5 ±0,17	7±0,04
<i>S. suis</i>	7 ±0,01	8 ±0,17	8±0,09	5 ±0,02	4 ±0,17	8±0,09
<i>S. constellatus</i>	8 ±0,04	8 ±0,13	8±0,09	3 ±0,05	5 ±0,17	8±0,09
<i>S. vestibularis</i>	7 ±0,02	8 ±0,21	8±0,09	4 ±0,03	3 ±0,21	8±0,09
<i>S. parasanguinis</i>	7 ±0,03	6 ±0,08	6±0,18	3 ±0,04	4 ±0,17	6±0,18
<i>S. cristatus</i>	7 ±0,02	7 ±0,13	8±0,09	4 ±0,03	4 ±0,17	8±0,09
Средний показатель для рода <i>Streptococcus</i>	7,40 ±0,02	7,5 ±0,14	7,5±0,11	3,75 ±0,04	4,12 ±0,19	7,5±0,11
<i>Candida dubliniensis</i>	7 ±0,01	8 ±0,13	7±0,04	5 ±0,02	5 ±0,13	7±0,04
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8 ±0,02	8 ±0,08	8±0,09	5 ±0,03	6 ±0,13	8±0,09
<i>Neisseria sicca</i>	8 ±0,01	8 ±0,04	7±0,04	6 ±0,02	7 ±0,08	7±0,04
<i>N. elongata</i>	6 ±0,02	7 ±0,08	8±0,09	3 ±0,03	5 ±0,08	8±0,09
<i>N. mucosa</i>	7 ±0,03	8 ±0,13	8±0,09	3 ±0,04	5 ±0,13	8±0,09
<i>N. flava</i>	8 ±0,01	7 ±0,08	7±0,04	6 ±0,02	5 ±0,17	7±0,04
Средний показатель для рода <i>Neisseria</i>	7,25±0,02	7,5 ±0,08	7,5±0,11	4,5±0,03	5,5 ±0,13	7,5±0,11

открытый кюретаж или лоскутные операции. По окончании процедуры давались рекомендации по рациональной гигиене полости рта и посещения врача стоматолога по месту жительства 3-4 раза в год для профилактического осмотра, где при наличии показаний повторялись курсы лечения.

Проведенный анализ по х-квадрату Пирсона характеризует наличие взаимосвязи между сравниваемыми категориальными переменными, где определяется корреляция глубины пародонтального кармана и симптома кровоточивости ($r=0,79$), *Streptococcus oralis* и *Neisseria sicca* ($r=0,49$), *Streptococcus sanguis* и *Treponema denticola* ($r=0,52$), *Tannerella forsythensis* и *Fusobacterium nucleatum* ($r=0,81$), которая обуславливает выраженное обратное развитие воспаления тканей пародонта при применении разработанного способа. Клиническая эффективность лечения подтверждается факторным анализом «Varimax».

Клинический пример. Пациентка С., 44 года, обратилась в стоматологическую поликлинику Клиники ФГА-ОУ «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова». Жалобы: на наличие мягких и твердых зубных отложений, подвижности зубов с проявлениями кровоточивости десен во время еды и при чистке зубов.

Объективно: внешний осмотр – конфигурация лица без изменений, кожный покров без особенностей, региональные лимфатические узлы не увеличены, открывание свободное, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава слева, красная кайма губ без особенностей; осмотр полости рта – слизистая десен в области 1.6, 1.5, 2.5, 2.6, 3.1, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2 и 4.3 гиперемирована, отечная, при зондировании кровоточит, глубина пародонтальных карманов в области 3.1, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2, 4.3 составляет 3,6 мм без отделяемого, подвижность зубов в передне-заднем направлении, проба Кулаженко положительная и составляет 9 с (рис. 1).

По данным представленной выписки стационарного больного, пациентка 3 месяца назад проходила стационарное лечение в гастроэнтерологическом отделении ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница» по поводу обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, где был выявлен дисбактериоз II степени.

Диагноз: хронический пародонтит средней степени тяжести при дисбактериозе II степени.



Рис. 1. Пациентка с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести при дисбактериозе II степени до лечения



Рис. 2. Лечебная паста для лечения хронического пародонтита средней степени тяжести при дисбактериозе II степени



Рис. 3. Введение лечебной пасты в пародонтальный карман с защитной повязкой «Парасепт» при пародонтите средней степени тяжести с дисбактериозом II степени



Рис. 4. Состояние тканей пародонта после курса терапии с лечебной пастой с синбиотиком «Бифицин Форте» 20 млрд КОЕ при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести с дисбактериозом II степени

Лечение: начальный этап лечебно-профилактических мероприятий включал профессиональную гигиену полости рта и обучение гигиене полости рта. Назначено местное и общее лечение. Местно применяли лечебную пасту (рис. 2) на основе порошка синбиотика «Бифицин Форте» 20 млрд КОЕ, масляного раствора витамина «А» и оксида цинка путем введения в пародонтальный карман с ее фиксацией защитной повязкой «Парасепт» на 3-5 часов (рис. 3). Дополнительно назначали прием синбиотика «Бифицин Форте» 20 млрд КОЕ внутрь по 1 капсуле в день в течение 3-4 недель.

После проведенного курса лечения у пациентки объективно определяется обратное развитие воспалительного процесса с уменьшением отечности, исчезновением симптомов кровоточивости и гиперемии тканей пародонта (рис. 4). При этом пациентка была направлена на профилактические курсы лечения к гастроэнтерологу и консультацию терапевту, акушеру-гинекологу и эндокринологу. Пациентка взята на диспансерный учет. Явка на повторный прием через 2-3 месяца.

Следует отметить, что после проведенного курса лечения с применением лечебной пасты с синбиотиком «Бифицин Форте» 20 млрд КОЕ при хроническом генерализованном пародонтите с дисбактериозом II степени определяется снижение показателей пародонтального индекса по Расселу до 1,8 у группы с дисбиозом и 1,6 – без дисбиоза, однако по интерпретации полученных данных определяется уровень пародонтита средней степени тяжести. При этом объективно четко прослеживается положительная динамика в клинической картине хронического пародонтита, связанная с уменьшением отека, кровоточивости тканей пародонта.

Заключение. Разработанный способ лечения хронического пародонтита средней степени тяжести у пациентов при дисбактериозе II степени способствует уменьшению количества патогенных микробных ассоциаций в биотопе десны и восстановлению микробиоценоза полости рта с последующим проявлением положительных изменений в тканях пародонта. При этом на этапах комплексного лечения уже на 3-и сут клинически определяется обратное развитие воспалительного процесса, предупреждающее дальнейшие осложнения воспалительных процессов тканей пародонта, что подтверждает клиническую эффек-

тивность разработанного способа лечения. В связи с этим данный способ имеет перспективы применения в клинической пародонтологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Авдеев И.С. Терапевтические аспекты заболевания органов желудочно-кишечного тракта и анализ ассортимента лекарственных препаратов, используемых для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения // Вестник «Биомедицина и Социология». 2022. Т.73. С.80-84. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-3-80-84.

Avduev I.S. Therapeutic aspects of diseases of the gastrointestinal tract and analysis of the range of medicines used for the treatment and prevention of diseases of the digestive system // Bulletin of Biomedicine and Sociology. 2022.73. P.80-84. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-3-80-84.

2. Анализ этиопатогенеза дисбиоза в стоматологии (обзор литературы) / Ж.В. Вечеркина, Н.В. Чиркова, Н.А. Шалимова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т.27. №.3. С.11-19.

Analysis of the etiopathogenesis of dysbiosis in dentistry (literature review) / Veчеркина Zh.V., Chirkova N.V., Shalimova N.A. [et al.] // Bulletin

of new medical technologies. 2020. Vol. 27. No.3. P.11-19.

3. Булгакова А.И., Солдатова Е.С., Кувардина Ю.О. / Оптимизация комплексного лечения хронического пародонтита // Пародонтология. 2023. Т.28. №.4. С.431-436. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-840>.

Bulgakova A.I., Soldatova E.S., Kuvardina Yu.O. / Optimization of chronic periodontitis comprehensive treatment // Parodontologiya. 2023.28. No.4. P.431-436. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-840>.

4. Зыкова А.С., Оправин А.С., Соловьев А.Г. Пародонтит как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Систематический обзор // Пародонтология. 2024. Т.29. №.1. С.25-33. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-806>.

Zykova A.S., Opravin A.S., Soloviev A.G. / Periodontitis as a risk factor for cardiovascular disease development: systematic review // Parodontologiya. 2024. No.29. P.25-33. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-806>.

5. Иорданишвили А.К., Гук В.А., Головки А.А. / Комплексное лечение пародонтита: реакция пациента на проводимую терапию // Пародонтология. 2020. Т.25. №.2. С.97-100. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-2-97-100>.

Iordaniashvili A.K., Guk V.A., Golovko A.A. / Complex treatment of periodontitis: patient's reaction to the therapy // Parodontologiya. 2020. Vol.25. No.2. P.97-100. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-2-97-100>.

6. Микробиологический пейзаж пародонтального кармана при воспалительных заболеваниях в тканях пародонта / С.В. Микляев, О.М. Леонова, А.В. Сущенко [и др.] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2021. № 4. С. 332-338.

Microbiological landscape of the periodontal pocket in inflammatory diseases in periodontal tissues / Miklyayev S.V., Leonova O.M., Sushchenko A.V. [et al.] // Bulletin of RUDN University. Series: Medicine. 2021. No. 4. P. 332-338.

7. Результаты комплексной пародонтальной терапии с применением комбинации бактериофага и пробиотического препарата / А.С. Галиева, Н.В. Давидович, А.С. Оправин [и др.] // Пародонтология. 2024.29. №.1. С.92-101. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-821>

The efficacy of bacteriophage/probiotic combination therapy in periodontal treatment / Galieva A.S., Davidovich N.V., Opravin A.S. [et al.] // Parodontologiya. 2024.29. No.1. P.92-101. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-821>.

8. Cross-sectional study on the association of periodontitis with arterial hypertension in the Hamburg City Health Study / Könnecke H, Schabel RB, Walthers C, [et al.] European Journal of Medical Research. 2022.27(1). P.181.

9. The Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Patients with Combined Refractory Arterial Hypertension and Stage III, Grade B Periodontitis: A Preliminary Prospective Clinical study / Rodrigues JVS, Cláudio M.M, Franciscon JPS [et al.] Journal of Clinical Medicine. 2023.12(13).P.4277.

Н.С. Кузнецова, И.В. Головинов, А.С. Гончарова,
А.В. Галина, С.В. Гурова, Д.В. Ходакова, А.А. Шульга,
Э.Е. Росторгуев, Е.А. Гусаков

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ 2-(1,1-ДИМЕТИЛ-1Н-БЕНЗО[Е]ИНДОЛИН-2-ИЛ)-5,6,7-ТРИХЛОР-1,3-ТРОПОЛОНА В КОМБИНАЦИИ С ТЕМОЗОЛОМИДОМ НА МОДЕЛИ ГЛИБЛАСТОМЫ U87 IN VIVO

Была проведена оценка противоопухолевой активности 2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона в комбинации с темозоломидом (TMZ) на подкожных ксенографтах клеток глиобластомы U87 у мышей линии Balb/c Nude. Результаты показали, что комбинированная терапия снижает объем и относительную массу опухоли более эффективно, чем монотерапия TMZ, с показателем торможения роста опухоли (ТРО) 70,27% против 66,72% соответственно. Гистологический анализ подтвердил выраженные дистрофические изменения клеток при комбинированной терапии. Эти данные свидетельствуют о возможном синергическом взаимодействии трополона и темозоломида, что может улучшить прогноз лечения глиобластомы.

Ключевые слова: глиобластома, клеточная линия U87, трополон, темозоломид, иммунодефицитные мыши, противоопухолевая активность, химиотерапия

This study is aimed to evaluate the antitumor efficacy of 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in combination with temozolomide (TMZ) in subcutaneous xenografts of U87 glioblastoma cells in Balb/c Nude mouse line. The findings revealed that combination therapy resulted in a greater reduction in tumor volume and relative tumor mass compared to TMZ monotherapy, with TGI rates of 70.27% versus 66.72%, respectively. Histological analysis confirmed marked cellular dystrophic changes in tumors subjected to combination therapy.

НМИЦ онкологии Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63: КУЗНЕЦОВА Наталья Сергеевна – врач-онколог, kyznet.nat@gmail.com, ГОЛОВИНОВ Игорь Викторович – м.н.с., ivgolovinov@yandex.ru, ответственный за переписку, ГОНЧАРОВА Анна Сергеевна – к.б.н., зав. испытательн. лаб. центром, fateyeva_a_s@list.ru, ГАЛИНА Анастасия Владимировна – м.н.с., volkovaav58@mail.ru, ГУРОВА Софья Валерьевна – м.н.с., gurova.sophie@gmail.com, ХОДАКОВА Дарья Владиславовна – м.н.с., khodakovadv@yandex.ru, ШУЛЬГА Анна Александровна – м.н.с., slip.anka96@mail.ru, РОСТОРГУЕВ Эдуард Евгеньевич – д.м.н., зав. отд., ed.rost@mail.ru; ГУСАКОВ Евгений Александрович – к.х.н., н.с., НИИ ФОХ, Южный федеральн. ун-т, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Б.Садовая, 105/42, gusakovevgeniy@mail.ru

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.13

УДК 616-006.484.04-092.9

These results suggest a potential synergistic interaction between tropolone and temozolomide, which may enhance the efficacy of glioblastoma treatment.

Keywords: glioblastoma, U87 cell line, tropolone, temozolomide, immunodeficient mice, antitumor activity, chemotherapy.

Для цитирования: Кузнецова Н.С., Головинов И.В., Гончарова А.С., Галина А.В., Гурова С.В., Ходакова Д.В., Шульга А.А., Росторгуев Э.Е., Гусаков Е.А. Исследование комбинированного противоопухолевого действия 2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона и темозоломида на модели глиобластомы U87 in vivo. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 55-59. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.13>

Введение. Глиобластома является самой агрессивной и летальной формой первичной опухоли головного мозга. Она характеризуется быстрым ростом, диффузной инфильтрацией и устойчивостью к традиционным методам лечения. Несмотря на прогресс в хирургии, лучевой терапии и химиотерапии, прогноз для пациентов остается неблагоприятным, а медиана выживаемости составляет всего 14,6 мес. [15]. Темозоломид (TMZ) – это стандартный алкилирующий препарат для лечения глиобластомы, однако его эффективность снижена из-за резистентности и побочных эффектов, что требует разработки новых терапевтических подходов [15].

В ряде исследований изучаются комбинированные стратегии с различными соединениями для усиления действия TMZ, включая ингибиторы гистондеацетилаз (HDACis) и сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR, а также природные соединения, такие как куркумин и ресвератрол. Эти подходы показывают синергизм с TMZ, усиливая его проапоптотическое действие и повышая чувствительность опухолевых клеток [9].

Особое внимание привлекают трополоны — низкомолекулярные соединения с уникальной структурой, обладающие выраженными противоопухолевыми свойствами. Они ингибируют ключевые ферменты, такие как MMP и HDAC, и способны индуцировать апоптоз, ингибировать ангиогенез и регулировать уровни активных форм кислорода в опухолевых клетках. Некоторые производные трополонов демонстрируют антипролиферативное и проапоптотическое действие, что делает их перспективными для терапии глиобластомы в комбинации с TMZ [2, 4–6].

Цель исследования — оценить противоопухолевую активность 2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона в комбинации с темозоломидом в отношении подкожных ксенографтов культуры клеток глиобластомы U87 на иммунодефицитных мышах линии Balb/c Nude.

Материалы и методы исследования. Для эксперимента использовали 18 самок мышей линии Balb/c Nude, содержащихся в среде, свободной от патогенов, с неограниченным доступом к пище и воде. Мышей во всех исследуемых группах взвешивали в начале и в конце эксперимента. Все экспериментальные процедуры проводились в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETSN 123, Страсбург, 18 марта 1986 г), и были одобрены биоэтической комиссией ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Клеточная линия глиобластомы человека U87 культивировалась в среде DMEM с добавлением 10% FBS и 1% пенициллина-стрептомицина при 37°C в увлажненной атмосфере с содержанием 5% CO₂. Клетки U87 (5 × 10⁶) вводили подкожно в правый бок каждой мыши в смеси бессывороточной среды DMEM и Matrigel Matrix.

Исследуемое производное трополонового ряда, 2-(1,1-диметил-1Н-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополон (JO-122(2)), синтезированное в НИИФОР ЮФУ, вводилось перорально 3 раза в неделю в течение 3 нед. [5]. Темозоломид растворяли в 0,9% растворе NaCl и вводили интраперитонеально ежедневно в течение 3 нед. Препараты вводились независимо от приема пищи и воды.

После достижения опухолями среднего объема ~100 мм³ мышей распределяли на три группы (n = 6), при этом средний объем подкожных ксенографтов между группами не отличался более чем на 10%: группа 1 – TMZ (20 мг/кг), группа 2 – комбинация TMZ и трополона (по 20 мг/кг каждого), группа 3 – контроль.

Рост опухолей измеряли каждые три дня, начиная с первого введения препаратов. Объем опухолей рассчитывали по формуле:

$$V = LW^2/2,$$

где V – объем опухоли (мм³), L и W – длина и ширина опухоли (мм).

Для оценки противоопухолевой активности использовали показатель торможения роста опухоли (ТРО%):

$$\text{ТРО (\%)} = (V_k - V_o) / V_k \times 100,$$

где V_k и V_o – средний объем опухоли (мм³) в контрольной и опытных группах соответственно.

Эксперимент длился 25 дней. Процедуру эвтаназии проводили путем декапитации, после чего производили извлечение опухолевого материала. Опухоли взвешивали для расчета относительной массы по формуле:

$$m_{\text{отн}} (\%) = (m_o / m_t) \times 100,$$

где m_o – масса опухоли (г), m_t – масса тела животного (г).

Для гистологического анализа полученный опухолевый материал окрашивали гематоксилином и эозином.

Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего (SEM). Статистический анализ данных проводился в программе Statistica 10. Сравнения между группами выполняли методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Значение p < 0,05 считалось статистически значимым.

Результаты и обсуждение. В ходе эксперимента было оценено влияние введения темозоломида и его комбинации с исследуемым трополоном на рост опухолей глиобластомы. Результаты показали значительное влияние на опухолевый рост по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

На 7-й день эксперимента было отмечено статистически значимое снижение объема опухоли в опытных группах по сравнению с контрольной. К концу 25-дневного периода введения препаратов средний объем опухоли во 2-й группе, получавшей комбинацию трополона и TMZ, составил 395,80±41,98 мм³. Это значение оказалось ниже, чем в 1-й группе, монотерапии TMZ (443,02±52,16 мм³), и контрольной 3-й группе (1331,43±65,65 мм³).

В группе монотерапии TMZ наблюдалось замедление роста опухоли по сравнению с контролем, что подтверж-

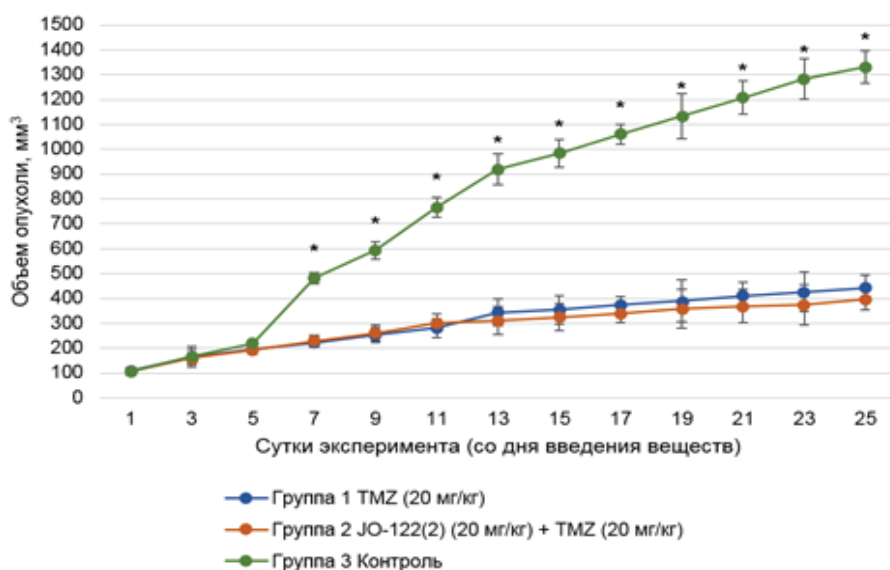


Рис. 1. Средние объемы опухолевых узлов у мышей Balb/c Nude в динамике. В рис.1-2 * статистически значимые отличия от 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$)

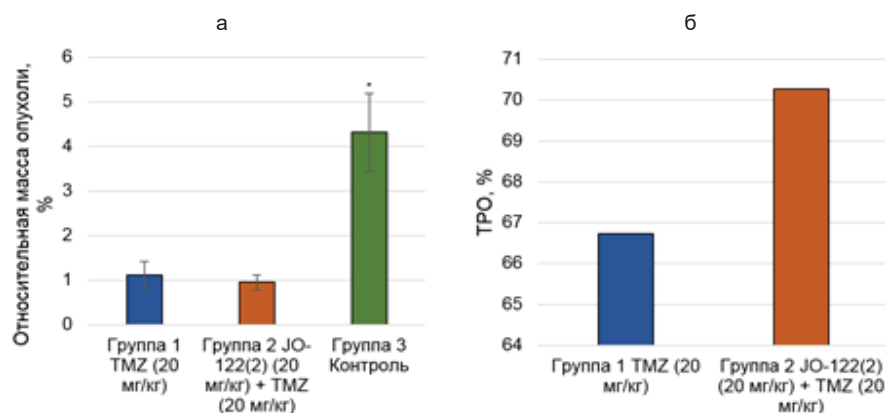


Рис. 2. Показатели относительной массы опухоли (а) и торможения роста опухоли (ТРО) (б) в экспериментальных и контрольной группах

дает противоопухолевую активность препарата. При комбинированной терапии был отмечен более выраженный эффект, что предполагает синергический или аддитивный механизм. При этом статистически значимых различий между группами монотерапии и комбинации не выявлено, что указывает на схожую эффективность подходов.

Терапия TMZ в дозе 20 мг/кг существенно снизила относительную массу опухоли в сравнении с контрольной группой (рис. 2). В группе 1 относительная масса опухоли составила $1,12 \pm 0,30\%$, а показатель ТРО достиг 66,72%, что свидетельствует о выраженном противоопухолевом эффекте препарата. На рис. 3 представлены опухолевые узлы мышей из экспериментальных и контрольной групп, что позволяет визуально оценить размеры образцов.

В группе комбинированной терапии относительная масса опухоли снизилась до $0,95 \pm 0,17\%$, а ТРО составил 70,27%. Это подтверждает более выраженный эффект комбинированной терапии, возможно, за счет синергического эффекта взаимодействия трополона и TMZ.

После окончания терапии опухолевые узлы были подвергнуты гистологическому анализу (рис. 4).

На гистологических срезах выявлена злокачественная опухоль, структура которой соответствует глиобластоме. В полях зрения отмечаются немногочисленные мелкие очаги некроза. В образцах опухоли, подвергшихся воздействию темозоломида, наблюдаются дистрофические изменения отдельных опухолевых клеток. При комбинированном воздействии обнаруживаются более выраженные дистрофические изменения клеток, а также признаки кариопикноза в отдельных опухолевых ядрах, что может свидетельствовать об индукции клеточной гибели вследствие комбинированной терапии.

Анализ показал, что введение TMZ и комбинации с трополоном хорошо переносилось: масса тела и состояние животных оставались стабильными, признаки токсичности отсутствовали.

Результаты исследования демонстрируют потенциал нового производного трополона как терапевтического средства для лечения глиобластомы. В частности, его комбинация с темозоломидом привела к увеличению показателя ТРО, снижению веса опухоли и характерным гистологическим изменениям. Эти данные указы-

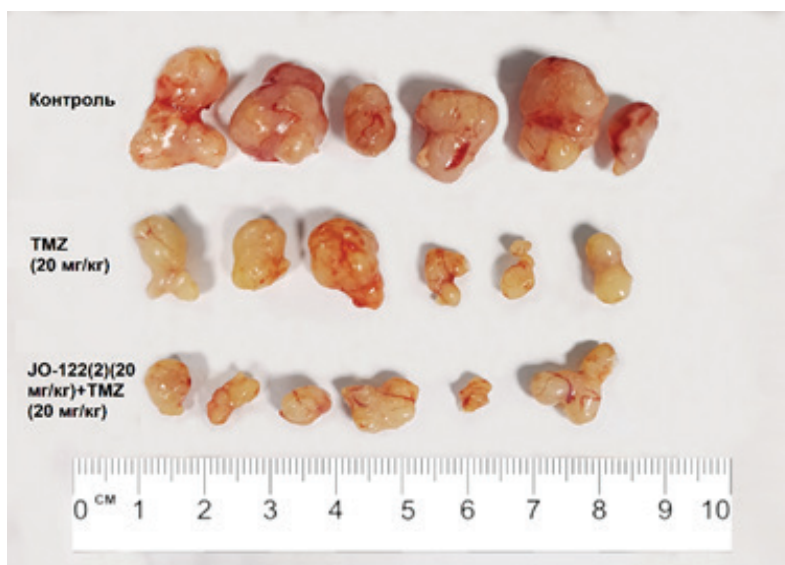


Рис. 3. Опухолевые узлы мышей из экспериментальных и контрольной групп

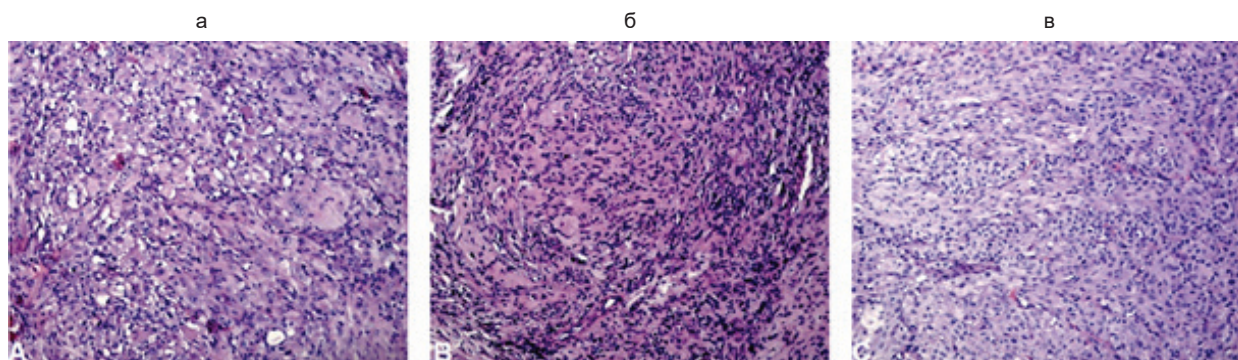


Рис. 4. Гистологические препараты подкожных ксенографтов клеточной линии глиобластомы U87. а – 1-я группа, б – 2-я группа, в – 3-я группа (контроль). Увеличение $\times 200$

вают на возможное взаимодействие трополона и темозоломида, которое может улучшить терапевтические результаты и, возможно, позволит снизить дозу темозоломида для уменьшения его побочных эффектов.

Примечательно, что в данном исследовании использовалась доза темозоломида 20 мг/кг (60 мг/м²) [12], что ниже стандартной клинической дозы 75–100 мг/м² [15]. Такое снижение может существенно уменьшить выраженность побочных эффектов препарата.

Известно, что производные трополонов обладают высокой цитотоксической активностью. Например, один из трополонов проявил выраженный цитотоксический эффект на клетках аденокарциномы желудка (AGS), превосходя фторурацил (5-FU) даже при более низких концентрациях [4]. Кроме того, он продемонстрировал значительную эффективность против первичных клеточных культур глиом [3] и почти в десять раз превосшел 5-FU на клеточной линии SW620 [1]. Также было выявлено его антипролиферативное действие на клетках эпидермальной карциномы A431 [7].

Механизмы, лежащие в основе предполагаемой синергии трополона и темозоломида, требуют дальнейшего изучения. Предполагается, что трополоны индуцируют каспазозависимый апоптоз и подавляют антиапоптотические белки (например, Bcl-2), тогда как темозоломид вызывает апоптоз через повреждение ДНК. Также совместное применение препаратов может усиливать p53-зависимый апоптоз [2, 11, 14].

Трополоны также подавляют путь Wnt/ β -catenin, ограничивая пролиферацию и миграцию опухолевых клеток, и повышают уровень активных форм кислорода, вызывая повреждение ДНК. Темозоломид дополняет эти эффекты, усиливая окислительный стресс [8, 10–11]. Кроме того, трополоны усиливают стресс эндоплазматического ретику-

лума, способствуя гибели клеток [13].

Несмотря на обнадеживающие результаты, остаются ограничения исследования, такие как использование только одной линии клеток глиобластомы и модели подкожных ксенотрансплантатов, которые не полностью воспроизводят микросреду опухоли головного мозга. Для уточнения механизмов взаимодействия трополона и темозоломида необходимы транскриптомный и протеомный анализы.

Эти данные создают основу для дальнейшей оценки трополонов в комбинированной терапии глиобластомы, открывая возможности для повышения эффективности лечения и снижения побочных эффектов.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют потенциал использования производных трополонов в комбинации с темозоломидом для терапии глиобластомы. Эффективность комбинации возможно обусловлена синергическим действием, включающим активацию каспазозависимого апоптоза, подавление антиапоптотических белков и усиление окислительного стресса. Кроме того, возможность снижения дозы темозоломида позволяет минимизировать его токсичность. Однако для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие исследования, включая изучение молекулярных механизмов взаимодействия трополона и TMZ, а также оценка эффективности на других моделях глиобластомы. Эти данные создают основу для разработки новых подходов к лечению глиобластомы и повышения эффективности существующих методов терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Изучение цитостатических свойств нового органического соединения 2-(1,1-диметил-

1H-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона (JO122) на культуре колоректального рака / Межевова И.В. [и др.] // Вопросы онкологии. 2024. Т. 70. №. S3. С. 51–52.

Study of cytostatic properties of a new organic compound 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone (JO122) on colorectal cancer culture / Mezheva I.V. [et al.] // Problems in oncology. 2024. Vol. 70. No. S3. P. 51–52.

2. Иммуногистохимическая оценка возможных механизмов противоопухолевого действия 2-(6,8-диметил-5-нитро-4-хлорхинолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона на PDX-моделях рака легкого / Комарова Е.Ф. [и др.] // Южно-российский онкологич. журнал. 2023. Т. 4. №. 1. С. 6–13. DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-1

Immunohistochemical assessment of possible anticancer effect mechanisms of 2-(6,8-dimethyl-5-nitro-4-chloroquinoline-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone in PDX models of lung cancer / Komarova E.F. [et al.] // South Russian Journal of Cancer. 2023. Vol. 4. No. 1. P. 6–13.

3. Исследование цитостатического действия производного трополонового ряда на первичных клеточных культурах глиом / Гненная Н.В. [и др.] // Вопросы онкологии. 2024. Т. 70. №. S3. С. 240–241.

Study of the cytostatic effect of a tropolone derivative on primary glioma cell cultures / Gnennaya N.V. [et al.] // Voprosy oncologii. 2024. Vol. 70. No. S3. P. 240–241.

4. Исследование цитотоксического действия 2-(1,1-диметил-1H-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона на опухолевой культуре человеческой аденокарциномы желудка / Ходакова Д.В. [и др.] // Современ. проблемы науки и образования. 2024. № 3. DOI: 10.17513/spno.33440

Study of the cytotoxic effect of 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone on the tumor culture of human gastric adenocarcinoma / Khodakova D.V., [et al.] // Modern problems of science and education. 2024. No. 3.

5. Оценка противоопухолевого эффекта 2-(1,1-диметил-1H-бензо[е]индолин-2-ил)-5,6,7-трихлор-1,3-трополона на подкожных ксенографтах культуры клеток глиобластомы U87 / Кузнецова Н.С. [и др.] // Там же. 2024. № 5. DOI: 10.17513/spno.33668

Evaluation of antitumor effect of 2-(1,1-dimethyl-1H-benzo[e]indolin-2-yl)-5,6,7-trichloro-1,3-tropolone on subcutaneous xenografts culture of human U87 glioblastoma cells / Kuznetsova N.S. [et al.] // Ibid. 2024. No. 5.

6. Оценка цитотоксической активности и токсичности производного трополонов с по-

тенциальным противоопухолевым действием / Кит О.И., [и др.] // Бюл. сибирской медицины. 2022. Т. 21. № 2. С. 60-66. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-2-60-66

Evaluation of the cytotoxic activity and toxicity of a tropolone derivative with a potential antitumor effect / Kit O.I., [et al.] // Bulletin of Siberian Medicine. 2022. Vol. 21. No. 2. P. 60-66.

7. Цитостатическое действие новых производных трополона на клетки эпидермальной карциномы / Чембарова Т.В., [и др.] // XII съезд онкологов России: сб. мат.-лов. Прил. к науч.-практич. ж-лу «Поволжский онкологич. вестник» (Самара, 18-20 мая 2023 г.). Казань: Медицин. изд. дом «Практика». 2023. С. 229–229.

Cytostatic effect of new tropolone derivatives on epidermal carcinoma cells / Chembarova T.V., [et al.] // XII Congress of Oncologists of Russia. Collection of materials. Supplement to the scientific and practical journal Povolzhsky Oncological Bulletin (Samara, May 18-20, 2023). Kazan:

Medical Publishing House "Praktika". 2023. P. 229–229.

8. Antioxidant responses related to temozolomide resistance in glioblastoma / Campos-Sandoval J.A., [et al.] // Neurochemistry International. 2021. Vol. 149. P. 105136. DOI: 10.1016/j.neuint.2021.105136

9. Gaiaschi L., Bottone M.G., De Luca F. Towards Effective Treatment of Glioblastoma: The Role of Combination Therapies and the Potential of Phytotherapy and Micoththerapy // Current Issues in Molecular Biology. 2024. Vol. 46. No. 12. P. 14324-14350. DOI: 10.3390/cimb46120859

10. Hinokitiol reduces matrix metalloproteinase expression by inhibiting Wnt/ β -Catenin signaling in vitro and in vivo / Li J., [et al.] // International Immunopharmacology. 2014. Vol. 23. No. 1. P. 85-91. DOI: 10.1016/j.intimp.2014.08.012

11. Kaina B. Temozolomide in glioblastoma therapy: role of apoptosis, senescence and autophagy. Comment on Strobel et al., Temozolomide and other alkylating agents in glioblastoma therapy. Biomedicines 2019, 7, 69 // Biomedicines.

2019. Vol. 7. No. 4. P. 90. DOI: 10.3390/biomedicines7040090

12. Nair A.B., Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human // Journal of basic and clinical pharmacy. 2016. Vol. 7. № 2. P. 27. DOI: 10.4103/0976-0105.177703

13. Novel tropolones induce the unfolded protein response pathway and apoptosis in multiple myeloma cells / Haney S.L., [et al.] // Oncotarget. 2017. Vol. 8. No. 44. P. 76085. DOI: 10.18632/oncotarget.18543

14. Novel α -substituted tropolones promote potent and selective caspase-dependent leukemia cell apoptosis / Li J., [et al.] // Pharmacological research. 2016. Vol. 113. P. 438-448. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.09.020

15. Temozolomide: an updated overview of resistance mechanisms, nanotechnology advances and clinical applications / Ortiz R., [et al.] // Current neuropharmacology. 2021. Vol. 19. No. 4. P. 513-537. DOI: 10.2174/1570159X18666200626204005

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.14

УДК 616-021.3:616-006.66-092.9

А.Р. Осокин, А.С. Гончарова, С.В. Гурова, А.В. Галина,
И.В. Головинов, М.А. Енгибарян, В.Л. Волкова

СОЗДАНИЕ ГЕТЕРОТОПИЧЕСКОЙ PDX-МОДЕЛИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ

Целью работы является создание подкожной PDX-модели увеальной меланомы, которая в дальнейшем будет использоваться для создания метастазов увеальной меланомы. В ходе работы создана коллекция из 3 гетеротопических PDX-моделей увеальной меланомы, которые при гистологическом исследовании показали, что PDX-модели увеальной меланомы соответствуют донорским опухолям. По результатам нашей работы показатели успешного приживления опухоли первого поколения составили 37,5% (3/8). Также была проведена оценка динамики роста полученных PDX-моделей. Согласно результатам, скорость роста ксенотрансплантатов первого поколения, полученных от пациентов, была достаточно низкой. Удвоение объема опухоли произошло за 42 дня.

Чтобы поддерживать рост PDX-модели, опухоли, полученные от мышей первого поколения, последовательно пересаживали следующей группе мышей. Полученные нами данные показывают, что модели первого поколения успешно прижились у мышей второго поколения. Также было выявлено, что скорость роста опухолевого узла выше, чем в первом поколении.

Ключевые слова: увеальная меланома, PDX, опухолевые модели

The aim of the work is to create a subcutaneous PDX model of uveal melanoma, which will be further used to create a uveal melanoma metastasis. In the course of the work, a collection of 3 heterotopic PDX models of uveal melanoma was created, which, upon histological examination, showed that the PDX models of uveal melanoma correspond to the donor tumors. According to the results of our work, the rates of successful engraftment of the first generation tumor were 37.5% (3/8). An assessment of the growth dynamics of the obtained PDX models was carried out as well. According to the results, the growth rate of the first generation xenografts obtained from patients was quite low. Doubling of the tumor volume occurred in 42 days.

To maintain the growth of the PDX model, tumors obtained from first generation mice were sequentially transplanted to the next group of mice. Our data show that the first generation models successfully engrafted in second generation mice. Moreover, the growth rate of the tumor node was considered to be higher than in the first generation.

Keywords: uveal melanoma, PDX, tumor models

Для цитирования: Осокин А.Р., Гончарова А.С., Гурова С.В., Галина А.В., Головинов И.В., Енгибарян М.А., Волкова В.Л. Создание гетеротопической PDX-модели увеальной меланомы. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 59-63. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.14>

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д.63: **ОСОКИН Антон Романович** – аспирант, anton-osokin@mail.ru, ORCID: 0009-0008-5472-8001, **ГОНЧАРОВА Анна Сергеевна** – к.б.н., зав. испытательным лабораторным центром, fateyeva_a_s@list.ru, ORCID: 0000-0003-0676-0871, **ГУРОВА Софья Валерьевна** – м.н.с., испытательный лабораторный центр, gurova.sophie@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9747-8515, **ГАЛИНА Анастасия Владимировна** – м.н.с., испытательный лабораторный центр, volkovaav58@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7823-3865, **ГОЛОВИНОВ Игорь Викторович** – м.н.с., испытательный лабораторный центр, ivgolovinov@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3011-6904, **ЕНГИБАРЯН Марина Александровна** – д.м.н., доцент, зав. отделением, ORCID: 0000-0001-7293-2358, **ВОЛКОВА Виктория Львовна** – к.м.н., врач-онколог, ORCID: 0000-0002-5793-968X.

Введение. Увеальная меланома является вторым по распространенности видом меланомы после кожной. Данное заболевание встречается реже, чем кожная меланома, но является наиболее частым первичным внутриглазным новообразованием

[4]. Опухоль развивается из клеток меланоцитов, которые находятся во внутриглазных структурах: сосудистой оболочке, цилиарном теле и/или радужной оболочке глаза. Чаще всего данное заболевание возникает в сосудистой оболочке глаза (90%), реже

в цилиарном теле (6%) и радужке (4%) [8].

В настоящее время определены различные факторы, увеличивающие вероятность возникновения увеальной меланомы. Подтверждено, что особенности организма, такие как светлый оттенок глаз и кожи, наличие синдрома диспластических невусов, глазной меланоцитоз и пигментная ксеродерма, являются факторами, повышающими риск [2]. Также вероятность возникновения увеальной меланомы повышает длительное воздействие естественного и искусственного ультрафиолетового излучения [11].

Лечение увеальной меланомы может включать в себя нуклеацию, экзентерацию, лучевую терапию, брахитерапию (размещение радиоактивных источников непосредственно в опухоль) или системную терапию (химиотерапию, таргетную терапию) [11]. Тем не менее данные стратегии не всегда приводят к полному выздоровлению: у половины пациентов впоследствии развиваются метастазы, прогноз при которых всё ещё остаётся неблагоприятным [6].

В настоящее время отсутствуют действенные методы лечения для пациентов с увеальной меланомой прогрессирующей стадии или с метастатическим поражением. Следовательно, для улучшения результатов терапии необходимы инновационные терапевтические подходы [1].

В последние годы наиболее предпочтительными для исследований в области онкологии считаются доклинические модели, созданные путем прямой имплантации опухолевого материала, полученного от пациентов, иммунодефицитным мышам (Patient derived xenografts - PDX), так как они наиболее точно по сравнению с другими модельными системами воспроизводят характеристики человеческой опухоли [3].

PDX-модели, являясь экспериментальным инструментом, способствуют более глубокому изучению молекулярных процессов, лежащих в основе заболеваний, а также определению перспективных целей для терапевтического воздействия. В контексте онкологических исследований использование PDX-моделей увеальной меланомы позволяет расширить понимание механизмов прогрессирования этого заболевания и его метастазирования.

Кроме того, такие модели позволяют тестировать новые терапевтические подходы и выявлять оптимальные комбинации методов ле-

чения. В конечном счете, это может привести к улучшению прогноза для пациентов с метастазом увеальной меланомы [5].

В связи с этим **целью** нашей работы стало создание подкожной PDX-модели увеальной меланомы, а также оценка динамики роста и гистологии полученных опухолевых узлов, чтобы в дальнейшем использовать данную модель для создания метастаза увеальной меланомы.

Материалы и методы. В ходе эксперимента использовали самок мышей линии Balb/c Nude в возрасте 12-14 недель, средний вес которых составлял 27–30 г. Животные были получены из собственного разведения вивария Испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России и содержались в индивидуальных вентилируемых клетках, корм и вода предоставлены без ограничений. Все манипуляции, проводимые в рамках исследования, были выполнены согласно этическим принципам, установленным Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETSN 123, Страсбург, 18 марта 1986 г). Протокол исследования был одобрен локальным биоэтическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Образцы увеальной меланомы были получены от 8 пациентов, прошедших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. От всех пациентов было получено письменное информированное согласие на передачу биологического материала.

Хирургические манипуляции с животными в данном эксперименте проводили с использованием внутримышечной инъекционной анестезии таких ветеринарных препаратов, как «Ксила» в дозе 20 мг/кг, «Золелил-100» в дозе 50 мг/кг.

Предварительно нами были получены образцы опухолевого материала увеальной меланомы от пациентов после процедуры энуклеации глаза или экзентерации орбиты. Опухолевый материал транспортировали в виварий течение 15 мин после удаления в питательной среде DMEM, содержащей 10% гентамицина. Опухолевый материал, полученный от одного пациента, имплантировали группе из 3 мышей. По достижении необходимой глубины наркоза животным производили рассечение кожи с правого бока с последующим введением стерильных закрытых тупых ножниц в подкожное пространство для отделения брюшной

полости от кожи для создания подкожного кармана. Не травмируя брюшную полость, производили имплантацию выделенного опухолевого материала. Операционную рану ушивали узловым швом. Все хирургические вмешательства проводили в стерильных условиях. Вторую генерацию создавали аналогичным путем.

Измерение линейных размеров опухолевых узлов осуществляли с помощью штангенциркуля еженедельно начиная с 14 сут после имплантации опухолевого материала иммунодефицитным мышам. Объем опухолевого узла производили по формуле:

$$V = LW^2/2,$$

где L, W – линейные размеры опухоли.

Наблюдения и замеры опухолевых узлов выполняли в течение 4 месяцев, начиная с даты имплантации опухолевого материала.

Эвтаназию выполняли при помощи декапитации с последующим забором опухолевого узла по окончании периода наблюдения.

Опухолевый узел фиксировали в 10%-ном растворе формалина на протяжении 24 ч. После данной процедуры материал помещали в парафин для дальнейшего изготовления гистологических микросрезов, которые окрашивали гематоксилином и эозином согласно стандартной методике. При помощи светового микроскопа ZEISS Axio проводили гистологическое исследование донорской опухоли человека и опухолевого материала PDX-моделей.

Результаты и обсуждение. Животные модели играют одну из ключевых ролей в изучении роста и метастазирования опухолей, а также в оценке новых методов лечения, надежность результатов исследований напрямую зависит от выбора модели, которая должна достаточно точно отражать патогенез заболевания [10].

За период 2023–2024 гг. нами были получены образцы первичной опухоли от 8 пациентов с диагнозом увеальная меланома, прошедших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, которые имплантировали мышам линии Balb/C Nude (n=3) подкожно в правый бок. Опухоль считалась успешно прижившейся, если объем опухолевого узла достигал не менее 60 мм³. Наблюдение выполняли в течение 4 месяцев; если в течение этого времени не наблюдался рост опухолевых узлов, то процедуру ксенотрансплантации оценивали как не-

эффективную. Все образцы увеальной меланомы были получены при выполнении хирургического этапа лечения и имплантированы в течение 30 мин после операции. Средний возраст пациентов-доноров образцов составил 63 года (от 47 до 76 лет). Среди пациентов-доноров мужчин было 37,5%, женщин - 62,5%. Пациенты-доноры опухолевого материала не получали неоадьювантную химио- или лучевую терапию. У большей части пациентов была диагностирована II стадия заболевания. Всего из образцов опухолей

от 8 пациентов было получено 3 PDX-модели увеальной меланомы человека. Подробные характеристики пациентов и оценка результатов ксенотрансплантации опухолевого материала представлены в таблице. Показатель успешного приживления первичных опухолей, полученных от пациентов, составил 37,5%.

Далее образцы донорских опухолей и соответствующих им успешно приживленных ксеногенных (PDX) опухолей подвергли гистологическому исследованию.

Гистологическое исследование показало, что ксенотрансплантированные гетеротопические (подкожные) опухоли у мышей воспроизводили гистотип соответствующих донорских опухолей. Полученные нами модели состояли из клеток эпителиоидного типа с высоким содержанием пигмента – меланина, с умеренной клеточной атипией. Также в препаратах присутствуют фигуры митотического деления. Можно отметить, что полученные нами модели сохранили ту же степень пигментации, что и исходные опухоли пациентов.

Результаты гетеротопической имплантации увеальной меланомы мышам линии Balb/C Nude

Код процедуры ксенотрансплантата	Возраст	пол	Способ получения материала	Локализация опухоли	Стадия	Стадия TNM	Результаты гетеротопической имплантации
PDX-UM-01	66	Ж	Энуклеация левого глаза	На 5-6 часах Задняя латеральная стенка глазного яблока	II	T3aN0M0	-
PDX-UM-02	76	Ж	Экзентерация орбиты левого глаза	На 7-8 часах Задняя латеральная стенка глазного яблока	II	T2aN0M0	+
PDX-UM-03	64	М	Энуклеация правого глаза	Во всех квадрантах Диффузное распространение	III	T4aN0M0	+
PDX-UM-04	47	Ж	Экзентерация орбиты правого глаза	На 2-4 часах Вдоль носовой поверхности	II	T3aN0M0	-
PDX-UM-05	67	М	Экзентерация орбиты правого глаза	На 8-9 часу Левая височная область	II	T2aN0M0	-
PDX-UM-06	50	Ж	Экзентерация орбиты левого глаза	На 7-9 часах Задняя латеральная стенка глазного яблока	II	T3aN0M0	+
PDX-UM-07	70	Ж	Экзентерация орбиты левого глаза	Во всех квадрантах Диффузное распространение	III	T3bN0M0	-
PDX-UM-08	62	М	Энуклеация правого глаза	Во всех квадрантах Диффузное распространение	III	T4bN0M0	-

Примечание. «+» - успешно приживленный материал; «-» - отсутствие успешного приживления материала.

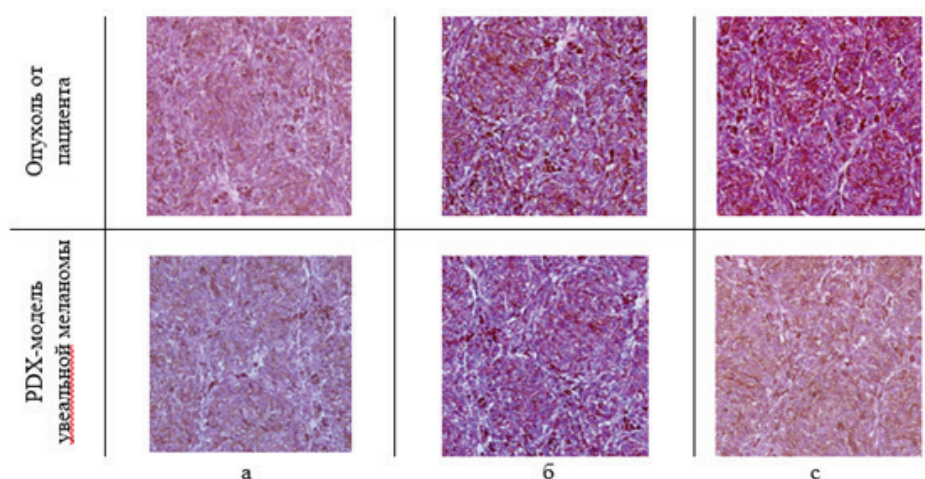


Рис. 1. Гистологические препараты опухолей пациентов и соответствующих им PDX-моделей увеальной меланомы (а - PDX-UM-02; б - PDX-UM-03; в - PDX-UM-06)

По результатам нашей работы показатели успешного приживления опухоли первого поколения составили 37,5% (3/8) при имплантации в гетеротопический (подкожный) сайт, что сопоставимо с результатами работы Némati F. с соавт., где эффективность имплантации образцов увеальной меланомы человека составила 28% (25 из 90), в работе Heegaard S. с соавт. показатели эффективности несколько ниже – 13%. Кроме того, при проведении гистопатологического анализа было установлено, что образцы моделей, полученные из данных опухолей, также продемонстрировали характерные признаки увеальной меланомы [7, 9].

В ходе данного исследования нами была проведена оценка динамики роста полученных PDX-моделей. Согласно результатам, представленным

на рис. 2, можно сделать вывод, что скорость роста ксенотрансплантатов первого поколения, полученных от пациентов, была достаточно низкой. Удвоение объема опухоли произошло за 42 дня.

Чтобы поддерживать рост PDX-модели, опухоли, полученные от мышей первого поколения, последовательно пересадили следующей группе мышей. Полученные нами модели первого поколения успешно прижились у мышей второго поколения. Также было выявлено, что скорость роста опухолевого узла выше, чем в первом поколении. Удвоение объема опухоли произошло на 35-й день (рис. 3).

Анализ динамики роста опухолевых узлов показал, что полученные нами гетеротопические PDX-модели увеальной меланомы характеризуются отно-

сительно низкой скоростью роста. Как мы можем предположить, это может быть связано с биологическими свойствами ксенотрансплантированных опухолей, а именно пролиферативным и туморогенным потенциалом. Кроме того, также необходимо рассмотреть вероятное влияние микроокружения на рост ксеногенных опухолей, так как при гетеротопической ксенотрансплантации образцы развиваются в подкожном сайте в несоответствующей для увеальной меланомы среде. Вышеперечисленные факты указывают на необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Заключение. В ходе выполненной работы были получены PDX-модели увеальной меланомы. Созданные модели в дальнейшем можно использовать в экспериментальных исследованиях в области онкологии, как для изучения фундаментальных аспектов патогенеза увеальной меланомы, создания модели метастаза увеальной меланомы и в дальнейшем использование модели для оценки эффективных опухолевых препаратов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Методы моделирования увеальной меланомы / О.И. Кит [и др.] // Вопросы онкологии. 2019. Т. 65, № 4. С. 498-503.
Methods for modeling uveal melanoma / Kit O. I. [et al.] // Questions of oncology. 2019. Vol. 65. No. 4. P. 498-503.
2. Производное бензимидазола как эффективное противоопухолевое средство в лечении сингенных опухолей легкого и меланомы / Е.Ф. Комарова [и др.] // Южно-российский онкологический журнал. 2022. Т. 3, № 1. С. 15-21.
Benzimidazole derivative as an effective antitumor agent in the treatment of syngeneic lung and melanoma tumors / Komarova E.F. [et al.] // South Russian Cancer Journal, 2022. Vol. 3. No. 1. P. 15-21.
3. Сравнение методов создания ортотопической модели гепатоцеллюлярной карциномы печени / С.В. Гурова [и др.] // Злокачественные опухоли. 2023. Т. 13, № 3с1. С. 238-238.
Comparison of methods for creating an orthotopic model of hepatocellular liver carcinoma / Gurova S. V. [et al.] // Malignant tumors. 2023. Vol. 13. No. 3s1. P. 238-238.
4. Animal models of uveal melanoma: methods, applicability, and limitations / Stei M.M. [et al.] // BioMed research international. 2016. Vol. 2016. No. 1. P. 4521807.
5. Calcium electroporation versus electrochemotherapy with bleomycin in an in vivo CAM-based uveal melanoma xenograft model / Tsim-paki T. [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2024. Vol. 25. No. 2. P. 938.
6. Animal models of uveal melanoma: methods, applicability, and limitations / Stei M.M. [et al.]

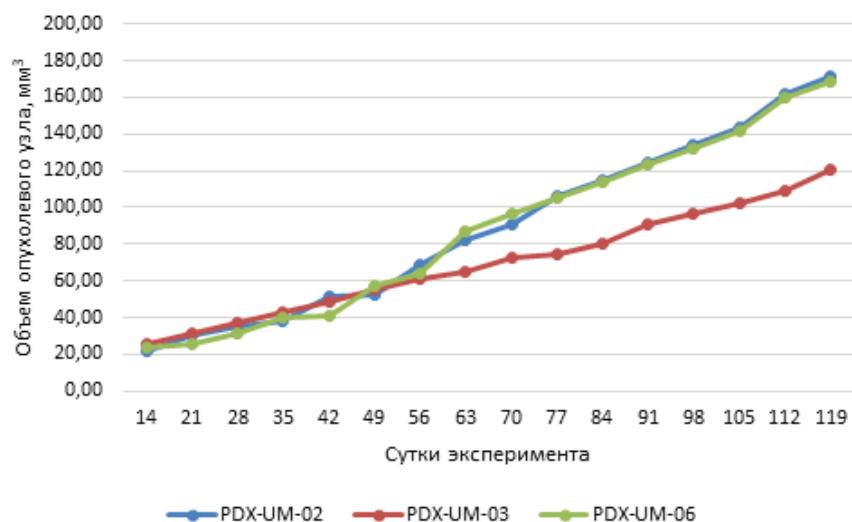


Рис. 2. Динамика роста опухолевых узлов 1-го поколения (пассажа) PDX-моделей увеальной меланомы человека

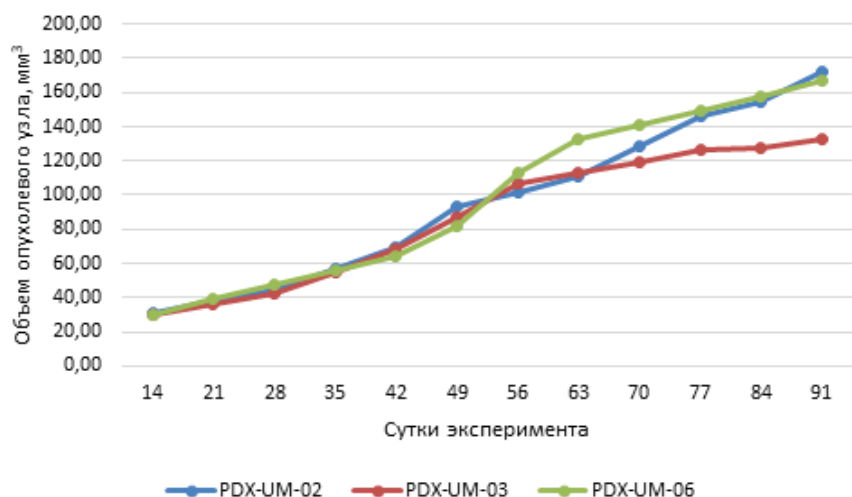


Рис. 3. Динамика роста опухолевых узлов 2-го поколения (пассажа) PDX-моделей увеальной меланомы человека

al.] // BioMed research international. 2016. Vol. 2016, No. 1. P. 4521807.

7. Calcium electroporation versus electrochemotherapy with bleomycin in an in vivo CAM-based uveal melanoma xenograft model / Tsim-paki T. [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2024. Vol. 25, No. 2. P. 938.

8. Cao J., Jager M.J. Animal eye models for uveal melanoma // Ocular oncology and pathology. 2015. Vol. 1. No. 3. P. 141-150.

9. Establishment and characterization of a

panel of human uveal melanoma xenografts derived from primary and or metastatic tumors / Némati F. [et al.] // Clinical cancer research. 2010. Vol. 16, No. 8. P. 2352-2362.

10. Gelmi M.C., Jager M.J. Uveal melanoma: current evidence on prognosis, treatment and potential developments // Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. 2024. P. 100060.

11. Heegaard S., Spang-Thomsen M., Prause J. U. Establishment and characterization of human uveal malignant melanoma xenografts in

nude mice // Melanoma Research. 2003. Vol. 13, No. 3. P. 247-251

12. Kageyama K., Ozaki S., Sato T. Generation of a liver orthotopic human uveal melanoma xenograft platform in immunodeficient mice // Journal of visualized experiments: JoVE. 2019. No. 153.

13. Uveal melanoma diagnosis and current treatment options Branisteanu D.C. [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. 2021. Vol. 22, No. 6. P. 1-8.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

М.В. Шубина, С.Ю. Терещенко, Н.Н. Горбачева,
О.Л. Москаленко

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.15

УДК 613.79

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕЖИМА СНА У ПОДРОСТКОВ СИБИРИ

Цель исследования – оценить основные показатели режима сна с учетом пола, возраста и этнической принадлежности у подростков 12-18 лет в трех крупных городах Центральной Сибири: Красноярске (европеоиды), Абакане (хакасы) и Кызыле (тувинцы).

Полученные результаты свидетельствуют о нарушении режима сна у подростков Сибири: позднем отходе ко сну и недостаточной продолжительности сна. Причем, в Красноярске (у европеоидов) данные нарушения режима сна более выражены, чем в Абакане (у хакасов) и в Кызыле (у тувинцев). Также выявлены гендерные и возрастные различия: установленные нарушения сна более выражены среди девочек, по сравнению с мальчиками, и в старшей возрастной группе (15-18 лет), по сравнению с младшей (11-14 лет). Все это требует проведения профилактических мероприятий по регулированию режима сна у школьников.

Ключевые слова: подростки, продолжительность сна, время подъема, время засыпания, хакасы, тувинцы, европеоиды

The purpose of the research is to assess the main indicators of sleep patterns, taking into account gender, age and ethnicity in adolescents aged 12-18 in three large cities of Central Siberia: Krasnoyarsk (the studied ethnic group is Caucasians), Abakan (the studied ethnic groups is Khakass) and Kyzyl (the studied ethnic groups is Tuvans).

The findings show Siberia adolescents have disturbance in sleep patterns: staying up late and an insufficient duration of sleep compared to age norms, which requires preventive measures. Moreover, these sleep disturbances are more pronounced in Krasnoyarsk (among Caucasians), than in Abakan (among Khakassians) and Kyzyl (among Tuvinians). Gender and age differences were identified as well: established sleep disorders are more pronounced among girls compared to boys, and in the older age group (15-18 years) compared to the younger group (11-14 years). All this requires preventive measures to regulate sleep patterns in schoolchildren.

Keywords: teenagers, sleep duration, time to wake up, night sleep latency, Khakass, Tuvans, Caucasians

Для цитирования: Шубина М.В., Терещенко С.Ю., Горбачева Н.Н., Москаленко О.Л. Характеристика показателей режима сна у подростков Сибири. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 63-68. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.15>

Значение сна в подростковом возрасте трудно переоценить, так как в этом периоде происходит интенсивный рост и развитие всего организма как на физическом, так и на психосо-

циальном уровнях. Полноценный сон необходим для восстановления и отдыха после дневной активности и повышенной академической нагрузки у современных школьников [27]. Во время сна происходит систематизация полученной информации, репарация тканей и наследственного материала клеток, синтез иммуноглобулинов, продукция нейромедиаторов и гормонов [5, 11]. После сна отмечается улучшение памяти и внимания, повышается работоспособность [27]. Сон снижает воздействие стресса и уровень нейротизации, замедляет процессы старения, улучшает качество кожи [8, 10]. В то время как нарушения сна приводят к многочисленным негативным последствиям. Повышается риск сердечно-сосудистой [13] и онкологической

патологии, метаболического синдрома и ожирения [14], тревожно-депрессивных расстройств [18], нейродегенеративных заболеваний [10], снижается иммунитет. У подростков отмечается ухудшение успеваемости в школе, повышается раздражительность и уровень агрессии, возникают проблемы в отношениях со сверстниками [24].

Согласно рекомендациям Национального фонда сна США, дети должны спать 9-11 ч до 14 лет и 8-10 ч после 14 лет [19]. Однако по результатам популяционных исследований, установленные нормы часто не соблюдаются [3, 7, 21, 26]. Причем в последнее десятилетие, отмеченное широким внедрением интернета в повседневную жизнь, эта тенденция усилилась.

ФИЦ Красноярский НЦ СО РАН, НИИ медицинских проблем Севера, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3 г: **ШУБИНА Маргарита Валерьевна** – м.н.с., marg-shubina@mail.ru ORCID: 0000-0002-6724-1058, **ТЕРЕЩЕНКО Сергей Юрьевич** – д.м.н., проф., руковод. клинич. отд., legise@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1605-7859, ResearcherID: C-1004-2013 **ГОРБАЧЕВА Нина Николаевна** – с.н.с., n-n-gorbacheva@yandex.ru, SPIN-code: 7613-7371, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3920-0694>, **МОСКАЛЕНКО Ольга Леонидовна** – к.б.н., с.н.с., olga_olgaol@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4268-6568.

Отрицательное влияние интернет-зависимости (ИЗ) на сон было подтверждено нами в предыдущем исследовании [2].

Кроме того, на режим сна большое влияние оказывают культурные и национальные традиции, которые определяют степень свободы и послушания подростка в семье, уважение к авторитету старших и установленным правилам поведения [20, 21]. Также большое значение имеет степень урбанизации и экономического развития области проживания, доступность различных учреждений дополнительного образования и развлекательных заведений, что может повлиять на время отхода ко сну. Так, были установлены достоверные расовые и этнические различия в продолжительности и качестве сна среди американских школьников: афро- и латиноамериканцы имели меньшую продолжительность сна по сравнению со своими белокожими сверстниками [21].

Многие авторы отмечают зависимость нарушений сна от гендерной принадлежности, причем полученные результаты достаточно противоречивы. Согласно одним данным, более поздний отход ко сну отмечается у девочек, они же чаще страдают бессонницей и другими нарушениями сна [7, 13]; по другим данным, поздний отход ко сну и меньшая продолжительность сна характерны для мужского пола [1, 4]; а третьи исследователи не находят никаких различий между ними [3].

В то же время в России данных о распространенности нарушений сна у подростков, их зависимости от пола и возраста – недостаточно. Исследования, посвященные этническим различиям нарушений сна в различных регионах России, в доступной литературе не найдено.

Таким образом, **целью** нашего исследования было: оценить основные показатели режима сна с учетом пола, возраста и этнической принадлежности у подростков 12-18 лет в трех крупных городах Центральной Сибири – Красноярске (преимущественно европейцы), Абакане (преимущественно хакасы) и Кызыле (преимущественно тувинцы).

Материалы и методы исследования. Исследование представляет собой поперечное (одномоментное) обсервационное наблюдение типа случай-контроль школьной выборки в трех крупных городах Сибири. Оно было одобрено этическим комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН «НИИ МПС» г. Красноярска. Предварительно родителям

предлагалось заполнить информированное согласие на обследование детей. Было обследовано 5332 подростка в возрасте 11-18 лет: в Красноярске – 3797, в Абакане – 1339 и в Кызыле – 200, из них европеоидов было 4499, хакасов – 376 и тувинцев – 173. Половозрастная характеристика групп представлена в табл. 1.

Для оценки параметров сна подросткам предлагалось ответить на вопросы, характеризующие их режим сна за прошедший месяц без учета выходных дней: В какое время Вы обычно ложились спать? Сколько времени (минут) обычно требовалось, чтобы заснуть? В какое время обычно просыпались?

Статистическая обработка результатов осуществлялась в компьютерной программе – STATISTICA-10. Все количественные данные приведены в виде медиан с 25-75-центильным интервалом Ме (25%-75%), а качественные признаки – в виде процентной доли с указанием в скобках отношения абсолютного количества детей с данным признаком к общему числу детей в исследуемой группе % (абс/общ). Для сравнения количественных признаков использовался критерий Манна-Уитни, для сравнения качественных – хи-квадрат Пирсона.

Результаты. Анализ основных показателей сна у подростков представлен в табл. 2.

Полученные данные свидетельствуют о выраженных различиях между мальчиками и девочками по всем изучаемым параметрам сна: для девочек характерно более позднее отхождение ко сну, более продолжительное время, уходящее на засыпание, при более раннем подъеме, что приводит в общей сложности к уменьшению продолжительности сна, по сравнению с мальчиками. При этом наибольшие гендерные различия в характеристиках сна наблюдались в Красноярске, в меньшей степени в Абакане и совсем отсутствовали в Кызыле.

При сравнении разных возрастных групп также отмечались достоверные различия. Более младшие школьники (11-14 лет) ложились спать раньше, а вставали позже, и продолжительность сна у них была больше. Лишь в Кызыле по времени отхода ко сну между возрастными группами не было достоверных различий. Время, уходящее на засыпание, у разных возрастных групп не отличалось.

Были установлены значительные различия у подростков по основным параметрам сна в зависимости от города проживания. Более позднее вре-

Таблица 1

Описательная статистика основных изучаемых групп, % (абс. значение)

	г. Красноярск	г. Абакан	г. Кызыл	Всего	p
	1	2	3		
Общая выборка, n	3793	1339	200	5332	
Мальчики	46,8 (1774)	47,3 (633)	41 (82)	46,7 (2489)	p1-2=0,753 p1-3=0,109 p2-3=0,096
Девочки	53,2 (2019)	52,7 (706)	59 (118)	53,3 (2843)	
11-14 лет	52,9 (2006)	39,1 (524)	56,5 (113)	49,6 (2643)	p1-2<0,001 p1-3=0,320 p2-3<0,001
15-18 лет	47,1 (1787)	60,9 (815)	43,5 (87)	50,4 (2689)	
Мальчики, n	1774	633	82	2489	
11-14 лет	52,5 (932)	36,5 (231)	57,3 (47)	48,6 (1210)	p1-2<0,001 p1-3=0,395 p2-3<0,001
15-18 лет	47,5 (842)	63,5 (402)	42,7 (35)	51,4 (1279)	
Девочки, n	2019	706	118	2843	
11-14 лет	53,2 (1074)	41,5 (293)	55,9 (66)	50,4 (1433)	p1-2<0,001 p1-3=0,568 p2-3=0,004
15-18 лет	46,8 (945)	58,5 (413)	44,1 (52)	49,6 (1410)	
Дети 11-14 лет, n	2006	524	113	2643	
Мальчики	46,5 (932)	44,1 (231)	41,6 (47)	45,8 (1210)	p1-2=0,326 p1-3=0,309 p2-3=0,627
Девочки	53,5 (1074)	55,9 (293)	58,4 (66)	54,2 (1433)	
Дети 15-18 лет, n	1787	815	87	2689	
Мальчики	47,1 (842)	49,3 (402)	40,2 (35)	47,6 (1279)	p1-2=0,297 p1-3=0,208 p2-3=0,106
Девочки	52,9 (945)	50,7 (413)	59,8 (52)	52,4 (1410)	

Таблица 2

Характеристика основных показателей сна в зависимости от города проживания, пола и возраста, Ме (25%-75%)

Группа	Кол-во	Время отхода ко сну	Время на засыпание	Время подъема	Продолжительность сна, мин	Продолжительность сна, ч
Красноярск						
Всего	3797	23,2 (22,5-24)	15 (10-21,5)	7 (6,7-8)	465 (405-530)	7,8 (6,8-8,8)
Мальчики	1776	23 (22,5-24)	10 (10-20)	7 (6,8-7,8)	473 (420-533)	7,9 (7-8,9)
Девочки	2021	23,5 (22,7-24)	15 (10-25)	7 (6,5-7,7)	455 (390-520)	7,6 (6,5-8,7)
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
11-14 лет	2025	23 (22,5-24)	15 (10-25)	7,3 (6,8-8,8)	500 (443-560)	8,3 (7,4-9,3)
15-18 лет	1795	23,5 (23-24)	12 (10-20)	7 (6,5-7,2)	435 (380-475)	7,3 (6,3-7,9)
p		<0,001	0,130	<0,001	<0,001	<0,001
Абакан						
Всего	1339	23 (22,3-23,8)	10 (7-20)	6,9 (6,5-7,3)	470 (420-519)	7,8 (7-8,7)
Мальчики	633	23 (22,2-24)	10 (5-15)	7 (6,7-7,3)	475 (430-530)	7,9 (7,2-8,8)
Девочки	706	23 (22,5-23,8)	10 (8-20)	6,7 (6,5-7,1)	462 (415-508)	7,7 (6,9-8,5)
p		0,608	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
11-14 лет	524	23 (22-23,5)	10 (7-20)	7 (6,7-8)	500 (450-555)	8,3 (7,5-9,3)
15-18 лет	815	23 (22,5-24)	10 (7-20)	6,8 (6,5-7)	455 (407-491)	7,6 (6,8-8,2)
p		<0,001	0,122	<0,001	<0,001	<0,001
Кызыл						
Всего	200	23 (22,5-23,7)	10 (5-15)	7 (6,5-8)	482,5 (440-532)	8 (7,3-8,9)
Мальчики	82	23 (22,5-24)	10 (5-15)	7 (6,5-8)	485 (440-530)	8,1 (7,3-8,8)
Девочки	118	23 (22,5-23,5)	10 (7-15)	7 (6,5-8,1)	480 (432,5-533,5)	8 (7,2-8,9)
p		0,606	0,124	0,987	0,993	0,993
11-14 лет	113	23 (22,5-23,8)	10 (5-15)	7,5 (7-8,8)	515 (470-545)	8,6 (7,8-9,1)
15-18 лет	87	23 (22,5-23,5)	10 (7-15)	6,8 (6,5-7,2)	455 (415-504)	7,6 (6,9-8,4)
p		0,809	0,756	<0,001	<0,001	<0,001
Сравнение общих выборок		p1-2<0,001 p1-3=0,012 p2-3=0,186	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3=0,022	p1-2<0,001 p1-3=0,398 p2-3<0,001	p1-2=0,180 p1-3=0,003 p2-3=0,009	p1-2=0,180 p1-3=0,003 p2-3=0,009
Сравнение мальчиков		p1-2<0,001 p1-3=0,712 p2-3=0,198	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3=0,235	p1-2<0,001 p1-3=0,203 p2-3=0,241	p1-2=0,652 p1-3=0,388 p2-3=0,439	p1-2=0,652 p1-3=0,388 p2-3=0,235
Сравнение девочек		p1-2<0,001 p1-3=0,002 p2-3=0,560	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3=0,025	p1-2<0,001 p1-3=0,743 p2-3<0,001	p1-2=0,099 p1-3<0,001 p2-3=0,003	p1-2=0,099 p1-3<0,001 p2-3=0,003
Сравнение групп 11-14 лет		p1-2<0,001 p1-3=0,568 p2-3=0,035	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3=0,077	p1-2<0,001 p1-3=0,960 p2-3=0,003	p1-2=0,819 p1-3=0,183 p2-3=0,119	p1-2=0,819 p1-3=0,183 p2-3=0,119
Сравнение групп 15-18 лет		p1-2<0,001 p1-3=0,001 p2-3=0,844	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3=0,139	p1-2<0,001 p1-3=0,123 p2-3=0,533	p1-2<0,001 p1-3=0,001 p2-3=0,661	p1-2<0,001 p1-3=0,001 p2-3=0,661

мя отхождения ко сну отмечалось в Красноярске. Абакан и Кызыл не различались по этому показателю. Самое продолжительное время, уходящее на засыпание, также было в Красноярске, затем шел Абакан, и на третьем месте – Кызыл. Раньше всего пробуждались в Абакане, в то время как в Красноярске и Кызыле вставали в одно время. В результате, общая продолжительность сна в Красноярске и Абакане практически не различалась, а в Кызыле была достоверно больше.

При сравнении режима сна у мальчиков в разных городах было отмечено следующее. Продолжительность сна у них достоверно не различалась. Ложились спать достоверно раньше в Абакане, а в Красноярске и Кызыле отходили ко сну в одно время. Времени на засыпание достоверно больше уходило в Красноярске. Пробуждались достоверно раньше в Абакане.

При сравнении режима сна у девочек в разных городах также имелись различия. Самая большая продолжительность сна отмечалась в Кызыле, затем следовал Абакан, и меньше всего спали в Красноярске. Позже всего девочки отходили ко сну в Красноярске. Там же отмечалось самое продолжительное время, уходящее на засыпание, затем шел Абакан и далее Кызыл. Время подъема самое раннее было в Абакане, а Красноярску и Кызылу не различались по этому показателю.

При сравнении возрастной группы 11-14 лет в разных городах были выделены следующие моменты. Общая продолжительность сна у них достоверно не различалась. Раньше всех эта группа ложилась спать в Абакане, затем – в Кызыле и позже всего – в Красноярске. На засыпание больше всего времени уходило в Красноярске, несколько меньше – в Абакане, и быстрее всех засыпали в Кызыле. Первыми просыпались в Абакане, а в Красноярске и Кызыле достоверных различий по времени подъема не отмечалось.

При сравнении возрастной группы 15-18 лет в разных городах также были выявлены достоверные различия. В Красноярске продолжительность сна на 20 минут была короче, чем в Абакане и Кызыле, в которых этот показатель не различался. Время отхода ко сну также самым поздним было в Красноярске, при отсутствии различий в Абакане и Кызыле. Также в Красноярске достоверно больше времени тратилось на засыпание. Подъем же самым ранним был в Абакане, а позже всех вставали в Красноярске.

Обсуждение. В ходе исследования выявлены значительные различия по основным режимным характеристикам сна между разными городскими (этническими) популяциями, а также установлены гендерные и возрастные различия.

Полученные данные свидетельствуют о выраженных различиях между мальчиками и девочками по всем изучаемым параметрам сна: для девочек характерно более позднее отхождение ко сну, более продолжительное время, уходящее на засыпание, при более раннем подъеме, что приводит в общей сложности к уменьшению продолжительности сна, по сравнению с мальчиками. Скорее всего, это связано с их большей впечатлительностью, эмоциональностью и склонностью к более глубокому переживанию происходящих событий, что требует большего времени для успокоения и засыпания. Возможно, девочки более ответственны (тревожны) и затрачивают больше времени на приготовление уроков. Также этим может быть обусловлен и более ранний подъем, чтобы было больше времени подготовиться к школе, привести себя в порядок и не опоздать на уроки.

Наибольшие гендерные различия в характеристиках сна наблюдались в Красноярске, в меньшей степени в Абакане и совсем отсутствовали в Кызыле. То есть прослеживается зависимость от степени урбанизации и материального статуса, доступности различных развлечений и дополнительных кружков, а также, вероятно, от уровня образования родителей, уклада жизни и традиций, влияющих на подходы к воспитанию и степень послушания подростков.

Схожие результаты были получены корейскими исследователями, изучающими также подростков 12-18 лет: у них девочки ложились спать в 24 ($\pm 1,2$) ч, а мальчики в 23,8 ($\pm 1,1$) ч, пробуждались девочки в 6,8 ($\pm 0,6$) ч, а мальчики в 6,9 ($\pm 0,6$) ч, общая продолжительность сна у девочек была 6,7 ($\pm 1,4$) ч, а у мальчиков 7,1 ($\pm 9,8$) ч, $p=0,001$ [13]. Также в исследовании Organek K.D.M. et al. мальчики сообщали о большем количестве сна, чем девочки [7]. В Японии также во время изоляции при коронавирусной инфекции отмечался более поздний отход ко сну у девочек [25]. Тем не менее другие исследователи получили противоположный результат, у них более поздний отход ко сну был зарегистрирован у мужчин и мальчиков, хотя раньше вставали, как и у нас, девочки [1]. Также о более

позднем отходе ко сну и меньшей продолжительности сна у мужчин сообщают исследователи компании Polar, производящей программу для регистрации различных параметров сна. По данным их мониторинга сна в 28 странах мира, женщины спали на 22 мин дольше, чем мужчины [4]. Кроме того, приводятся данные об изменении гендерных различий с возрастом. Например, в крупномасштабном бразильском исследовании, включающем 65 837 подростков 12-17 лет, средняя продолжительность сна до 14 лет у мальчиков была больше, чем у девочек, а с 15 лет – наоборот. Вместе с тем существуют исследования, в которых вообще не было установлено никаких различий по продолжительности сна между мальчиками и девочками. Например, в Республике Карелии в выборке из 539 чел. в возрасте от 10 до 18 лет, значительных половых различий установлено не было, хотя, по результатам опроса по Питтсбургскому тесту оценки качества сна (PSQI), у девочек отмечался более высокий суммарный балл, что свидетельствует о худшем качестве сна, по сравнению с мальчиками [3].

При сравнении разных возрастных групп в нашем исследовании также отмечались достоверные различия: более младшие школьники (11-14 лет) ложились спать раньше, а вставали позже, и, таким образом, продолжительность сна у них была больше.

Такие же результаты были получены многими исследователями. В Республике Карелии у детей в возрасте от 10 до 18 лет разница времени продолжительности сна составила 3 ч 24 мин [3]. Бразильские исследователи сравнивали возрастные группы детей в 12 и 17 лет, разница в продолжительности сна у них составила около 1 ч [14]. Такое снижение продолжительности сна в подростковом возрасте можно объяснить факторами полового созревания, при котором отмечается замедление секреции мелатонина, особенно на поздних стадиях, что приводит к задержке фазы сна, более позднему отходу ко сну и пробуждению [12]. Также увеличение трудовой активности и академической нагрузки среди старших подростков, увеличение доступности гаджетов способствуют усугублению этой ситуации. В недавнем систематическом обзоре было показано, что использование цифровых медиа связано с более короткой продолжительностью сна и более низким качеством сна [16]. Это подтверждается и нашим предыдущим

исследованием: у подростков с ИЗ отмечался поздний отход ко сну, позднее пробуждение, сокращение продолжительности ночного сна, увеличение времени засыпания и частые ночные пробуждения, а также более выраженная дневная сонливость [2].

Кроме того, нами установлены значительные различия у подростков по основным параметрам сна в зависимости от города проживания. Продолжительность сна и все его режимные моменты больше всего страдали в Красноярске (особенно у девочек, как более подверженных эмоциональным проблемам), что, вероятно, связано с большими возможностями и большей доступностью различных развлекательных организаций, спортивных секций и учреждений дополнительного образования, что ведет к большей загруженности детей. Также возможно влияние национальных традиций в плане воспитания детей и принятых норм поведения, в частности степени родительского авторитета и контроля над подростками.

О различиях по продолжительности и другим параметрам сна у представителей разных национальностей также сообщается в результатах исследований многих авторов. Так, по данным анонимного мониторинга сна в 28 странах, проведенного компанией Polar (производителем Программы Polar Sleep Plus для детального анализа сна), было установлено, что наибольшая продолжительность сна имеет место у жителей Эстонии: 7 ч 36 мин, а самая короткая – в Японии: 6 ч 33 мин. Раньше всех отправляются спать в Австралии – 23:09, а также южноафриканцы – в 22:45. Последние раньше всех поднимаются утром – в 6:06. Позже всех ложатся спать в Гонконге – 00:52 и Испании 00:45 [4]. Также в США проведен ряд исследований, изучающих расово-этнические различия в характеристиках сна между детьми национальных меньшинств (латиноамериканцев, азиатов и афроамериканцев) и представителями белой расы [21]. При этом почти все авторы регистрируют уменьшение продолжительности сна у данных групп детей в среднем на полчаса и более по сравнению с детьми белой расы [6, 7, 22]. При этом уменьшение времени сна было в основном за счет более позднего отхода ко сну [6]. Авторы делают предположение, что это связано с расово-этнической дискриминацией детей, в силу чего они подвержены влиянию стресса [15], а также с влиянием культурных, национальных особенно-

стей и социального положения, включая большое расстояние до школы, что требует более раннего подъема и, следовательно, сокращения сна [21].

Кроме того, следует отметить, что во всех исследуемых нами городах Сибири в большинстве случаев не соблюдаются установленные физиологические нормы сна для подростков. Медиана времени отхода ко сну 23 ч, при желательной норме – до 22 ч, также недостаточно время продолжительности сна. Во всех городах этот показатель не соответствует возрастным нормам, рекомендуемым Национальным фондом сна (9-11 ч до 14 лет и 8-10 ч после 14 лет) [19]. Даже в Кызыле, где наблюдается самое высокое значение данного показателя, дети не досыпают почти полчаса. Причем такая ситуация наблюдается не только в России, но и по всему миру. Так, норвежские школьники 16-17 лет в учебные дни спят в среднем 7 ч 36 мин [23]. Длительность сна менее 8 ч также отмечалась у подростков в Польше, Латвии, Эстонии и Греции [23]. В Японии среди школьников в возрасте 12-17 лет ночной сон менее 6 ч регистрировался у 28,7% мальчиков и 32,6% девочек [9]. Хотя в некоторых европейских странах и в США старшие школьники спят не менее 8 ч [23]. По другим данным, в США также одна треть старшеклассников спит менее 8 ч [22].

Снижение продолжительности сна в нашем исследовании в основном было обусловлено поздним отходом ко сну. Многие авторы выделяют поздний отход ко сну как фактор, предрасполагающий к развитию сердечно-сосудистой патологии, депрессии, нарушению когнитивных функций и повышению индекса массы тела [13, 26]. При этом одним из причинных моментов рассматривается использование смартфонов перед сном, которые из-за воздействия коротковолнового (синего) света снижают выработку мелатонина на 14-15 % и тем самым задерживают наступление сна [17].

Таким образом, учитывая полученные результаты, можно сделать следующие **выводы**:

1. Установлены различия между исследуемыми городами Сибири по частоте встречаемости режимных нарушений сна у подростков: в Красноярске (у европеоидов) наблюдался более поздний отход ко сну, требовалось больше времени на засыпание, и, соответственно, была зарегистрирована более короткая продолжительность сна по сравнению с Абаканом (хакасами) и Кызылом (тувинцами).

2. Выявлены гендерные и возрастные различия по режиму сна: девочки, по сравнению с мальчиками, и старшая возрастная группа (15-18 лет), по сравнению с младшей (11-14 лет), имели достоверно более выраженные нарушения всех параметров сна во всех исследуемых городах, кроме Кызыла: они позже отходили ко сну, дольше засыпали, раньше вставали, имели меньшую продолжительность сна.

3. Во всех исследуемых городах Сибири у подростков отмечается поздний отход ко сну (в 23 ч и позже) и уменьшение продолжительности сна ниже установленных возрастных норм (менее 9 ч в группе детей 11-14 лет, и менее 8 ч в группе 15-18 лет), что соответствует ситуации и в других регионах России, а также за рубежом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Борисенков М.Ф., Косова А.Л., Касьянова О.Н. Влияние перинатального фотопериода на хронотип 11–18-летних детей на севере Европейской России // Chronobiol. Int. 2012. №29. С. 305–310.
Borisenkov M.F., Kosova A.L., Kasyanova O.N. The influence of perinatal photoperiod on the chronotype of 11–18 year old children in the north of European Russia // Chronobiology International. 2012. V. 29. P. 305–310.
2. Взаимосвязь интернет-зависимости и нарушений сна у подростков Центральной Сибири при разных видах потребляемого контента / Терещенко С.Ю. и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122, № 5-2. С. 58-64. DOI: 10.17116/jnevro202212205258.
The relationship between Internet addiction and sleep disorders among adolescents in Central Siberia with different types of content consumed / Tereshchenko S.Yu., et al. // Journal of Neurology and Psychiatry named after. K.S. Korsakov. 2022. V. 122(5-2). P. 58-64.
3. Коломейчук С.Н., Теплова Л.И. Качество и параметры сна у школьников // Там же. Спецвыпуск. 2017. Т. 117. № 11(2). С. 92-96. DOI: 10.17116/jnevro201711711292-96.
Kolomeychuk S.N., Teplova L.I. Quality and parameters of sleep in schoolchildren // Ibid. 2017. V. 117(11-2). P. 92-96.
4. Корнейчук А. Особенности сна в 28 странах по данным мониторинга сна в Polar Sleep Plus. Трекеры активности в глобальных научных исследованиях. 17.03.2018. URL: <http://fit-test.ru/blog/2018/blog-sleep-polar-global-sleep-habits-research.aspx> (дата обращения: 20.11.2024)
5. Корнейчук А. Sleep patterns in 28 countries according to sleep monitoring in Polar Sleep Plus. Activity trackers in global scientific research. 17.03.2018.
6. Особенности режима и качества сна современных школьников / Грицина О.П. и др. // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2019. Т. 2, № 78. С. 13-16. DOI: 10.5281/zenodo.3262052.
Features of the sleep regime and quality of mod-

ern schoolchildren / Gritsina O.P. [et al.] // Health. Medical ecology. Science. 2019. T. 2(78). P. 13-16.

6. Adam E.K., Snell E.K., Pendry P. Sleep timing and quantity in ecological and family context: a nationally representative time-diary study // J Fam Psychol. 2007. V. 21. No. 1. P. 4-19. DOI: 10.1037/0893-3200.21.1.4.

7. Adolescent sleep disparities: sex and racial/ethnic differences / Marczyk Organek K.D., Taylor D.J., Petrie T., et al. // Sleep Health. 2015. V. 1. № 1. pp. 36-39. DOI: 10.1016/j.sleh.2014.12.003.

8. Afzal U.M., Ali F.R. Sleep deprivation and the skin // Clin Exp Dermatol. 2023. V. 48. No. 10. P. 1113-1116. DOI: 10.1093/ced/llad196.

9. An epidemiologic study of self-reported sleep problems among Japanese adolescents / Ohida T., Osaki Y., Doi Y., et al. // Sleep. 2004. V. 27. No. 5. P. 978-985. DOI: 10.1093/sleep/27.5.978

10. Bah T.M., Goodman J., Iliff J.J. Sleep as a Therapeutic Target in the Aging Brain // Neurotherapeutics. 2019. V. 16 No. 3. P. 554-568. DOI: 10.1007/s13311-019-00769-6.

11. Baranwal N., Yu P.K., Siegel N.S. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene // Progress in Cardiovascular Diseases. 2023. V. 77. P. 59-69. DOI: 10.1016/j.pcad.2023.02.005.

12. Carskadon M.A., Acebo C., Jenni O.G. Regulation of adolescent sleep: implications for behavior // Ann N Y Acad Sci. 2004. V. 1021. P. 276-91. DOI: 10.1196/annals.1308.032.

13. Chang S.W., Kang J.W. Association between Sleep Time and Blood Pressure in Korean Adolescents: Cross-Sectional Analysis of KNHANES VII // Children (Basel). 2021. V. 18. No. 8(12). P. 1202. DOI: 10.3390/children8121202. PMID: 34943398.

14. Corrêa M.M., Borges M.A.S., Oliveira

E.R.A. Sleep duration and overweight: is there a relationship in adolescence? // Rev Bras Epidemiol. 2021. V. 28. No. 24. P. e210031. DOI: 10.1590/1980-549720210031. PMID: 34076093.

15. Corresponding Changes in Sleep and Discrimination: A Three-year Longitudinal Study Among Ethnically/Racially Diverse Adolescents / Lorenzo K., Xie M., Cham H., et al. // J Youth Adolesc. 2024. Sep 19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39298096/> (accessed December 29, 2024) DOI: 10.1007/s10964-024-02086-4.

16. Digital media use and sleep in late adolescence and young adulthood: A systematic review / Brautsch L.A., Lund L., Andersen M.M., et al. // Sleep Med Rev. 2023. V. 68. P. 101742. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101742.

17. Evaluation of Two Strategies for Alleviating the Impact on the Circadian Cycle of Smartphone Screens. / Teran E., Yee-Rendon C.M., Ortega-Salazar J., et al. // Optom Vis Sci. 2020. V. 97. No.3. P. 207-217. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001485.

18. Mendelian randomization of individual sleep traits associated with major depressive disorder / Qiu-Qiang Z., et al. // J Affect Disord. 2024. V. 365. P. 105-111. DOI: 10.1016/j.jad.2024.08.068.

19. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report / Hirshkowitz M., Whiton K., Albert S.M., et al. // Sleep Health. 2015. V. 1. No. 4. P. 233-243. DOI: 10.1016/j.sleh.2015.10.004.

20. Racial/Ethnic and Sex/Gender Differences in Sleep Duration Trajectories From Adolescence to Adulthood in a US National Sample / Saelee R., Haardörfer R., Johnson D.A., et al. // Am J Epidemiol. 2023. V. 192. No. 1.P. 51-61. DOI: 10.1093/aje/kwac156.

21. Racial/ethnic sleep disparities in US school-aged children and adolescents: a review of the literature / Guglielmo D., Gazmararian J.A., Chung J., et al. // Sleep Health. 2018. V. 4. No. 1. P. 68-80. DOI: 10.1016/j.sleh.2017.09.005.

22. Sleep Duration and Injury-Related Risk Behaviors Among High School Students-United States 2007-2013 / Wheaton A.G., Olsen E.O., Miller G.F., Croft J.B. // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016. V. 65. P. 337-341. DOI: 10.15585/mmwr.mm6513a1.

23. Sleep in older adolescents. Results from a large cross-sectional, population-based study / Saxvig I.W., Bjorvatn B., Hysing M., et al. // J Sleep Res. 2021. V. 30. No. 4. P. e13263. DOI: 10.1111/jsr.13263.

24. Sleep timing, chronotype and social jet-lag: Impact on cognitive abilities and psychiatric disorders / Taillard J., et al. // Biochem Pharmacol. 2021. V. 191. P. 114438. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114438.

25. Sugimoto M., Murakami K., Sasaki S. Temporal patterns of sleep and eating among children during school closure in Japan due to COVID-19 pandemic: associations with lifestyle behaviours and dietary intake // Public Health Nutr. 2023. V. 26. No. 2. P. 393-407. DOI: 10.1017/S1368980022001148.

26. The Nin Ja Sleep Study Group. Prolonged Sleep Latency and Reduced REM Latency Are Associated with Depressive Symptoms in a Japanese Working Population / Omichi C., et al. // Int J Environ Res Public Health. 2022. V. 19. No. 4. P. 2112. DOI: 10.3390/ijerph19042112.

27. Troynikov O., Watson C.G., Nawaz N. Sleep environments and sleep physiology: A review // J Therm Biol. 2018. V. 78. P. 192-203. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2018.09.012.

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

К.Г. Старкова, Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, В.Б. Алексеев, Т.А. Легостаева, А.С. Ширинкина

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.16

УДК 613.6:502.3:616.097

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФИЗМА Ile105Val ГЕНА *GSTP1* С МАРКЕРАМИ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ, ОКСИДАНТНОГО СТАТУСА И РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ В УСЛОВИЯХ БИОЭКСПОЗИЦИИ АЛЮМИНИЕМ

ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82: **СТАРКОВА Ксения Геннадьевна** – к.б.н., зав. лаб., skg@fcrisk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5162-9234>, **ЗАЙЦЕВА Нина Владимировна** – акад. РАН, д.м.н., проф., научный руководитель, znv@fcrisk.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2356-1145>, **ДОЛГИХ Олег Владимирович** – д.м.н., проф., зав. отделом, oleg@fcrisk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4860-3145>, **АЛЕКСЕЕВ Вадим Борисович** – д.м.н., директор, root@fcrisk.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5850-7232>, **ЛЕГОСТАЕВА Татьяна Андреевна** – врач, ms.legota@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1368-9703>, **ШИРИНКИНА Алиса Сергеевна** – н.с., shirinkina.ali@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7166-2448>.

Проведена оценка роли полиморфизма Ile105Val гена *GSTP1* (rs1695) в процессах регуляции клеточной гибели у детского населения в условиях биоэкспозиции алюминием. Уровень контаминации алюминием в моче у детей группы наблюдения превышал аналогичные показатели группы сравнения в 1,53 раза ($p=0,004$), наблюдалось изменение соотношения популяций иммунных клеток (снижение CD3+ и CD4+-лимфоцитов, $p=0,000-0,010$) на фоне нарушения общего оксидантно-антиоксидантного баланса ($p=0,004-0,042$). Показаны проапоптотические эффекты системы глутатиона, ассоциированные с повышенной частотой аллеля G гена *GSTP1* (rs1695), при изменении баланса регуляторных белков Bcl-2/Bax (снижение в 2,78 раза, $p<0,001$) и увеличении количества апоптотических AnnexinV-FITC+7AAD-клеток в 2,59 раза ($p=0,016$). По результатам проведенного исследования сформулирована гипотеза о роли *GSTP1* как продукта экспрессии гена *GSTP1* (rs1695) в регуляции процессов клеточной гибели при повышенном уровне контаминации

биосред алюминием. Таким образом, аллель G (105Val) гена детоксикации II фазы глутатион-S-трансферазы *GSTP1* может рассматриваться в качестве маркера чувствительности в обследованной группе и формировать повышенный риск иммунных нарушений ($RR=2,03$; $95\%CI=1,03-3,99$), в том числе дисрегуляции процессов клеточной гибели, в условиях биоэкспозиции алюминием.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, *Ile105Val GSTP1*, апоптоз, окислительный стресс, алюминий.

Evaluation of the role of the *Ile105Val* polymorphism of the *GSTP1* gene (rs1695) in the processes of cell death regulation in the child population under conditions of bioexposure to aluminum was carried out. The level of aluminum contamination in the urine of children in the observation group exceeded similar indicators in the comparison group by 1.53 times ($p=0.004$). A change in the ratio of immune cell populations was observed (a decrease in CD3+ and CD4+ lymphocytes, $p=0.000-0.010$) against the background of a violation of the overall oxidant-antioxidant balance ($p=0.004-0.042$). We identified the proapoptotic effects of the glutathione system associated with the increased frequency of G allele of the *GSTP1* gene (rs1695), with the balance sheet of regulatory proteins Bcl-2/Bax (decrease by 2.78 times, $p<0.001$) and an increase in the number of apoptotic AnnexinV-FITC+7ADD+ cells by 2.59 times ($p=0.016$). Based on the results of the study, a hypothesis on the role of *GSTP1* was formulated as an expression product *GSTP1* gene (rs1695), in the regulation of the processes of programmed cell death with an increased level of contamination of biological media with aluminum. Thus, the G allele (105Val) of the phase II detoxification gene of glutathione-S-transferase *GSTP1* can be considered as a marker of sensitivity in the examined group and can form an increased risk of immune disorders ($RR=2.03$; $95\%CI=1.03-3.99$), including dysregulation of cell death processes, under conditions of bioexposure to aluminum.

Keywords: genetic polymorphism; *Ile105Val GSTP1*; apoptosis; oxidative stress; aluminum.

Для цитирования: Старкова К.Г., Зайцева Н.В., Долгих О.В., Алексеев В.Б., Легостаева Т.А., Ширинкина А.С. Анализ ассоциаций полиморфизма *Ile105val* гена *GSTP1* с маркерами иммунной реактивности, оксидантного статуса и регуляции апоптоза у детского населения Красноярского края в условиях биоэкспозиции алюминием. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 68-72. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.16>

Введение. Алюминий, наиболее распространенный неэссенциальный химический элемент, составляет более 8% земной коры, а интенсивное развитие алюминиевой промышленности, вызванное растущим потреблением металла, приводит к повышению уровня экспозиции и вероятности развития неблагоприятных физиологических эффектов, включая заболевания костной системы, метаболический синдром, нейродегенеративные расстройства, онкопатологию [2]. Иммуноотропное действие металла реализуется через общие токсические свойства, включая прооксидантную, провоспалительную, проапоптотическую активность в отношении различных клеточных линий и тканей, через усложнение путей передачи клеточных сигналов, высвобождение цитокинов, повреждение ДНК и эпигенетические изменения [12].

В условиях высокого уровня накопления ксенобиотиков важное значение приобретает функциональное состояние ферментных систем биотрансформации, осуществляющих метаболические превращения токсических соединений [5]. Ферменты II фазы детоксикации ксенобиотиков системы глутатион-S-трансфераз (GST) выполняют обезвреживание электрофильных соединений путем конъюгации с глутатионом, участвуют в метаболизме эндогенных субстратов (гормонов, липидов, простагландинов), обеспечивая резистентность клеток к свободным радикалам и повреждению ДНК, а также участвуют в клеточной сигнализации, регуляции клеточного цикла [8]. Фермент *GSTP1* (π класс) играет важную роль в элиминации аэроген-

ных токсикантов, активно исследуется его участие в антиоксидантной защите и связь отдельных полиморфных вариантов гена *GSTP1* с предрасположенностью к различным патологическим состояниям, в том числе сердечно-сосудистым, atopическим, лимфопролиферативным заболеваниям [1].

Цель исследования: оценить роль полиморфизма *Ile105Val* гена *GSTP1* (rs1695) в процессах регуляции клеточной гибели у детского населения в условиях биоэкспозиции алюминием.

Материалы и методы. Исследование проводилось с участием детей дошкольного возраста (средний возраст $5,34 \pm 0,10$ года). Всего обследовали 64 ребенка, русские (56% мальчики и 44% девочки), из них 37 детей, постоянно проживающих в зоне влияния выбросов предприятия цветной металлургии (г. Красноярск), составили группу наблюдения, и 27 детей, проживающих на условно чистой территории (г. Дивногорск Красноярского края), вошли в группу сравнения. Сформированные группы были сопоставимы по возрастным и гендерным особенностям, этнической принадлежности ($p>0,05$). Все законные представители обследованных детей подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Содержание алюминия в моче определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на масс-спектрометре «Agilent 7500cx» (Agilent Technologies Inc., США). Гидроперекиси липидов исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем (Elabscience, КНР). Антиоксидантную активность плазмы опреде-

ляли колориметрическим методом на спектрофотометре 5400-ПЭ «Экрос» (Россия). Показатели апоптоза (регуляторные белки Bcl-2 и Bax, p53), фракции лимфоцитов по мембранным CD-маркерам изучали методом иммунофлуоресценции с использованием меченых моноклональных антител на проточном цитофлуориметре «FACS-Calibur» (Becton Dickinson, США). Регистрацию апоптоза лимфоцитов проводили через детекцию связывания с Annexin V-FITC и витальным красителем 7-AAD (7-amino-actinomycin D) с определением стадии раннего апоптоза (AnnexinV-FITC⁺7AAD⁻-клетки) и позднего апоптоза или некроза (AnnexinV-FITC⁺7AAD⁺-клетки), используя коммерческие наборы (Becton Dickinson, США). Исследование полиморфизма *Ile105Val GSTP1* (rs1695) проводили с помощью наборов «SNP-скрин» (Синтол, Россия) методом ПЦР с детекцией в реальном времени на термоциклере «CFX96» (Bio-Rad, США).

Результаты исследования обрабатывали в программном продукте «Statistica 10.0» (Statsoft, США). Частоту аллелей и генотипов рассчитывали в онлайн-калькуляторе «Gen-Expert». Результаты исследования представлены в виде медианы и межквартильного интервала ($Me[IQR]$) или частоты (%). Сравнение проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни и критерия хи-квадрат (χ^2), рассчитывали отношение шансов OR (odds ratio), относительный риск RR (relative risk) с определением границ 95% доверительного интервала (95%CI). Построение моделей «маркер экспозиции – маркер эффекта» проводили мето-

Таблица 1

Маркеры иммунной реактивности и оксидантного статуса у обследованных детей с контаминацией биосред алюминнием и в группе сравнения

Показатель	Группа наблюдения (n=37) Me[IQR]	Группа сравнения (n=27) Me[IQR]	p
Алюминий [моча], мг/дм ³	0,0069[0,0054]*	0,0045[0,0036]	0,004
Лейкоциты, 10 ⁹ /дм ³	5,5[1,9]	6,2[1,1]	0,045
CD3 ⁺ -лимфоциты, %	67[5]	75[7]	<0,001
CD4 ⁺ -лимфоциты, %	37[11]	41[9]	0,010
Антиоксидантная активность плазмы, %	31,77[6,34]	37,39[9,55]	0,004
Гидроперекиси липидов, мкмоль/дм ³	227,5[90,2]	198,8[68,7]	0,042

Примечание. p – уровень значимости межгрупповых различий по U-критерию Манна-Уитни. * – референтный уровень содержания алюминния в моче <0,006 мг/дм³.

Таблица 2

Генетический анализ полиморфизма Ile105Val гена *GSTP1* (rs1695) у обследованных детей с контаминацией биосред алюминнием и в группе сравнения

Генотип, аллель	Группа наблюдения (n=37), %	Группа сравнения (n=27), %	OR (95%CI)
AA	43,2	70,4	0,32 (0,11-0,92)
AG	45,9	25,9	2,43 (0,83-7,13)
GG	10,8	3,7	3,15 (0,33-29,93)
AA+AG	89,2	96,3	0,32 (0,03-3,01)
AG+GG	56,8	29,6	3,12 (1,09-8,92)*
A	66,2	83,3	0,39 (0,17-0,93)
G	33,8	16,7	2,55 (1,08-6,04)**
	RR(95%CI)=2,03(1,03-3,99)		
p ^{HWE}	0.83	1.00	

Примечание. OR – отношение шансов; RR – относительный риск; CI – доверительный интервал; HWE – равновесие Харди-Вайнберга. * $\chi^2=4,64$; p=0,031, ** $\chi^2=4,69$; p=0,030.

Таблица 3

Особенности маркеров регуляции апоптоза у детей группы наблюдения, ассоциированные с генотипами Ile105Val гена *GSTP1*

Показатель	AA (n=16) Me[IQR]	AG+GG (n=21) Me[IQR]	p
AnnexinV-FITC ⁺ 7AAD ⁻ -клетки, %	0,64[1,07]	1,66[10,76]	0,016
AnnexinV-FITC ⁺ 7AAD ⁺ -клетки, %	2,14[3,51]	8,85[23,62]	0,017
Bcl-2, %	9,17[4,22]	4,0[5,7]	0,047
Bax, %	5,54[5,63]	10,43[9,96]	0,036
Bcl-2/Bax	1,50[0,69]	0,54[0,26]	<0,001
p53, %	9,63[6,46]	13,3[9,4]	0,478

Примечание. p – уровень значимости межгрупповых различий по U-критерию Манна-Уитни.

дом логистического регрессионного анализа с расчётом критерия Фишера (F) и коэффициента детерминации (R²). Различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение. Проведенное исследование позволило выявить сдвиги функциональных показателей в группе обследованных детей на фоне контаминации биосред алюминнием (табл. 1).

Согласно результатам химического анализа уровень контаминации биосред по содержанию алюминния в моче был в 1,53 раза выше в группе наблюдения относительно показателей группы сравнения (p=0,004). Выявлено нарушение оксидантно-антиоксидантного баланса у детей группы наблюдения по маркерам содержания гидроперекисей липидов с повышением на 14% при снижении общей антиоксидантной активности плазмы в 1,2 раза относительно значений показателей в группе сравнения (p=0,004-0,042). Изменение соотношения популяций иммунокомпетентных клеток в группе наблюдения было связано с общим уменьшением количества лейкоцитов и снижением субпопуляций CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов на 11-13% относительно группы сравнения (p=0,000-0,045).

Результаты генетического анализа полиморфизма Ile105Val гена *GSTP1* (табл. 2) показали более низкую частоту встречаемости гомозиготного генотипа AA (в 1,63 раза) и более высокую частоту генотипов, гомозиготных и гетерозиготных по аллелю G (Ile105Val), в 1,92 раза у обследованных детей группы наблюдения относительно группы сравнения (p=0,031). Частота аллеля G гена *GSTP1* превышала показатели в группе сравнения в 2,02 раза (p=0,030). Возрастает вероятность риска наступления негативных последствий для здоровья у носителей аллеля G гена детоксикации *GSTP1* (rs1695) в группе наблюдения в 2,03 раза (RR=2,03; 95%CI=1,03-3,99).

Анализ распределения маркеров апоптоза в зависимости от носительства полиморфных вариантов Ile105Val гена *GSTP1* (табл. 3) позволил выявить повышенные уровни апоптоза в группе наблюдения у носителей генотипов, гомозиготных и гетерозиготных по аллелю G, относительно обладателей AA генотипа в среднем в 2,59 раза по показателю AnnexinV-FITC⁺7AAD⁻ клеток и в 4,14 раза по показателю AnnexinV-FITC⁺7AAD⁺ клеток (p=0,016-0,017). Наблюдалась дисрегуляция процессов клеточной гибели при уменьшении общего соотношения регуляторных

Таблица 4

Параметры моделей «маркер экспозиции – маркер эффекта» у обследованных детей группы наблюдения

Маркер экспозиции	Маркер эффекта	Направление изменения показателя	b_0	b_1	F	R^2	p
Алюминий [моча]	Лимфоциты	Снижение	-4,92	574,57	7,24	0,474	0,027
	Антиоксидантная активность плазмы	Снижение	5,67	-804,54	10,56	0,568	0,012
	AnnexinV-FITC ⁺ 7AAD ⁻ -клетки	Повышение	2,50	-630,84	109,41	0,949	<0,001

Примечание. b_0 , b_1 – параметры математической модели; F – критерий Фишера; R^2 – коэффициент детерминации; p – уровень статистической значимости модели.

белков Bcl-2/Bax в 2,78 раза ($p < 0,001$), ассоциированной с носительством G аллеля *Ile105Val* гена *GSTP1*.

Математическое моделирование показало вероятность изменения маркеров клеточного гомеостаза в зависимости от повышения уровня контаминации биосред алюминием (табл. 4). Модели зависимостей «маркер экспозиции – маркер эффекта» выявили достоверную связь увеличения концентрации алюминия в моче со снижением фракции лимфоцитов и общей антиоксидантной активности плазмы ($R^2 = 0,474-0,568$; $p = 0,012-0,027$). Возрастает вероятность повышения апоптотических AnnexinV-FITC⁺ 7AAD⁻-клеток при увеличении уровня биоэкспозиции алюминием ($R^2 = 0,949$; $p < 0,001$).

Алюминий является широко распространенным металлом с высокой реакционной способностью по отношению к клеткам и тканям живых организмов. Ионы Al^{3+} способны влиять на активность ключевых метаболических путей, конкурировать с Mg^{2+} за фосфатные участки в критических биологических ферментах, таких как АТФаза, вмешиваться в работу систем вторичных мессенджеров; стимулировать производство активных форм кислорода (ROS), которые нарушают митохондриальный метаболизм, повреждая мембрану митохондрий и активируя процессы апоптоза, при этом прооксидантные эффекты алюминия ассоциированы с изменением экспрессии регуляторных белков Bcl-2/Bax, значительным повышением реактивности Bax, каспазы-3 и c-Jun N-терминальной киназы (JNK), которая через регуляцию факторов транскрипции (c-Jun и ATF2, p53) влияет на изменения в клеточном цикле, восстановление повреждений ДНК и/или запрограммированную гибель клеток [7, 9]. Также показана способность алюминия индуцировать down-регуляцию сигнального пути Nrf2/Keap1, что, ве-

роятно, опосредует ингибирующее действие металла на антиоксидантную систему и способствует накоплению ROS [6].

Глутатион-S-трансферазы катализируют и способствуют экскреции посредством конъюгации с глутатионом многих ксенобиотиков, в том числе тяжелых металлов, включая алюминий. В нескольких исследованиях было обнаружено значительное снижение активности глутатион-S-трансфераз и уровня глутатиона после воздействия алюминия, а более высокие концентрации алюминия в моче ассоциировались с более низкой активностью ферментов [4], при этом дифференциальная восприимчивость к тяжелым металлам связывалась с полиморфизмами генов глутатион-S-трансфераз, дефицитом ферментативной активности и с уменьшением детоксикации на фоне окислительного стресса [11].

Полиморфизм *Ile105Val* (rs1695) гена *GSTP1*, расположенного на 11q13 хромосоме, относится к миссенс-мутациям и локализован вблизи активного центра фермента. Замена аденина (A) на гуанин (G) в 313 положении 5 экзона определяет замещение аминокислоты изолейцина (Ile) на валин (Val) в 105 кодоне и приводит к модификации каталитических свойств [14]. Считается, что вариант 105Val обладает низкой термической стабильностью и сниженной функциональной активностью вследствие стерических изменений в субстрат-связывающем сайте, что может приводить к уменьшению способности к детоксикации и повышению накопления токсичных веществ [3].

Важная роль глутатион-S-трансфераз в регуляции сигнальных путей, ответственных за реакцию на стресс, пролиферацию клеток и апоптоз, определяется через взаимодействие со стресс-ассоциированными MAP-киназами, когда *GSTP1* выступает в роли шаперона, формируя комплексы с JNK, и осуществляет

негативную регуляцию сигналинга, индуцирующего апоптоз (c-Jun и AP1). Вариант аллеля G (*105Val*) гена *GSTP1* может повышать активность JNK и нарушать защитную функцию клеток. Кроме того, *GSTP1* модулирует NF-κB-опосредованную регуляцию транскрипции целевых генов, нивелирующих последствия окислительного стресса, через IκBα, когда повышение ROS способствует диссоциации *GSTP1* и активации сигнальных путей, обеспечивающих выживание клеток, повышение антиоксидантной активности и элиминации ROS, что в итоге может снижать ROS-индуцированную JNK-опосредованную сигнализацию [10, 13].

По результатам проведенного исследования сформулирована гипотеза о роли *GSTP1* как продукта экспрессии гена *GSTP1* (rs1695) в регуляции процессов клеточной гибели при повышенном уровне контаминации биосред алюминием, учитывая особенности его метаболизма, влияние фермента на оксидантно-антиоксидантный статус и регуляцию внутриклеточных сигнальных путей. Необходимо продолжение изучения данного вопроса ввиду небольшого размера выборки обследованной популяции, возможных возрастных и этнических особенностей, межгенных взаимодействий и эпигенетических модификаций, затрагивающих различные аспекты системы регуляции клеточного гомеостаза.

Закключение. Таким образом, проведенное исследование позволило установить риск формирования дисрегуляции апоптоза в условиях биоэкспозиции алюминием у обладателей аллеля G (*105Val*) гена *GSTP1* ($RR = 2,03$; $95\%CI = 1,03-3,99$), носительство которого может рассматриваться в качестве специфического индикаторного показателя, позволяющего дифференцировать группы повышенного риска для задач оптимизации лечебно-профилактических мероприятий

развития иммунорегуляторных нарушений у детей в условиях избыточной биоэкспозиции алюминием.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Литература

- Амромина А.М., Ситников И.А., Шаихова Д.Р. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* с риском развития заболеваний (обзор литературы) // Гигиена и санитария. 2021. № 100(12). С. 1385-1390. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1385-1390>.
- Amromina A.M., Sitnikov I.A., Shaiyova D.R. The relationship of polymorphic variants of genes *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1* with disease risk (literature review) // Hygiene and sanitation. 2021. No. 100(12). P. 1385-1390.
2. Clinical outcomes of the deleterious effects of aluminum on neuro-cognition, inflammation, and health: a review / Renke G., et al. // *Nutrients*. 2023. Vol. 15(9): 2221. <https://doi.org/10.3390/nu15092221>.
3. Evaluating the role of *GSTP1* genetic polymorphism (rs1695, 313A>G) as a predictor in cyclophosphamide-induced toxicities / Gong J.Y., [et al.] // *Medicine* (Baltimore). 2021. Vol. 100(11): e24423. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024423>.
4. Interactions between environmental factors and glutathione S-transferase (GST) genes with respect to detectable blood aluminum concentrations in Jamaican children / Rahbar M.H., [et al.] // *Genes* (Basel). 2022. Vol. 13(10): 1907. <https://doi.org/10.3390/genes13101907>.
5. Mahanayak B. Biotransformation reactions of xenobiotics: mechanisms and implications for environmental and human health // *WJBPBS*. 2024. Vol. 19(01): 158164. <https://doi.org/10.30574/wjbpbs.2024.19.1.0406>.
6. Melatonin alleviates aluminium chloride-induced immunotoxicity by inhibiting oxidative stress and apoptosis associated with the activation of Nrf2 signaling pathway / Yu H., [et al.] // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2019. Vol. 173. P. 131-141. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.01.095>.
7. Nadel G., Maik-Rachline G., Seger R. JNK cascade-induced apoptosis – a unique role in GqPCR signaling // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24(17): 13527. <https://doi.org/10.3390/ijms241713527>.
8. Overexpression of glutathione S-transferases in human diseases: drug targets and therapeutic implications / Lv N., [et al.] // *Antioxidants* (Basel). 2023. Vol. 12(11): 1970. <https://doi.org/10.3390/antiox12111970>.
9. Role of metabolic genes in blood aluminum concentrations of Jamaican children with and without autism spectrum disorder / Rahbar M.H., [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016. Vol. 13(11): 1095. <https://doi.org/10.3390/ijerph13111095>.
10. Russell T.M., Richardson D.R. The good Samaritan glutathione-S-transferase P1: an evolving relationship in nitric oxide metabolism mediated by the direct interactions between multiple effector molecules // *Redox. Biol.* 2023. Vol. 59: 102568. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102568>.
11. Tahir M., Rehman M.Y.A., Malik R.N. Heavy metal-associated oxidative stress and glutathione S-transferase polymorphisms among E-waste workers in Pakistan // *Environ. Geochem. Health*. 2021. Vol. 43(11). P. 4441-4458. <https://doi.org/10.1007/s10653-021-00926-x>.
12. The immunotoxicity and neurotoxicity of aluminium / Niu Q., et al. // *Occup. Environ. Med.* 2018. Vol. 75(2): A49. <https://doi.org/10.1136/oemed-2018-ICOHabstracts.139>.
13. The multifaceted role of glutathione S-transferases in health and disease / Mazari A.M.A., [et al.] // *Biomolecules*. 2023. Vol. 13(4): 688. <https://doi.org/10.3390/biom13040688>.
14. The relevance analysis of *GSTP1* rs1695 and lung cancer in the Chinese Han population / Xiao J., [et al.] // *Int. J. Biol. Markers*. 2021. Vol. 36(3). P. 48-54. <https://doi.org/10.1177/17246008211039236>.

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.17

УДК 616.993

А.Э. Салехов, Ш.Г. Гасанова

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ «БРУЦЕЛЛЕЗ+ТОКСОПЛАЗМОЗ» СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ АЗЕРБАЙДЖАНА

В статье представлены результаты изучения диагностики сочетанной инфекции «бруцеллез+токсоплазмоз» среди населения Азербайджана. Целью исследования явилось изучение частоты и особенностей выявления двойной инфекции «бруцеллез+токсоплазмоз» среди проб, поступающих в Центр по контролю за особо опасными инфекциями (ЦКООИ). Проведен анализ результатов исследований лаборатории ЦКООИ проб крови, поступивших в 2019-2021 гг. от пациентов, обратившихся в медицинские учреждения республики с подозрением на бруцеллез. Серологическое и молекулярное тестирование проводилось общепринятыми методами в соответствии с правилами в лаборатории второго уровня биобезопасности.

Ключевые слова: *Brucella*, *Toxoplasma gondii*, антитела, сочетанная инфекция, лабораторная диагностика, серопревалентность

This article presents the results of a study on the diagnosis of the combined infection "brucellosis + toxoplasmosis" among the population of Azerbaijan. The aim of this study was to investigate the frequency and characteristics of detection of dual infection "brucellosis + toxoplasmosis" among samples received by the Special Dangerous Infections Control Center. The results of the conducted study may have great scientific and practical significance both for fundamental science and for clinical practice. The analysis of the results of studies of the Special Dangerous Infections Control Center's laboratory of blood samples received in 2019-2021 from 3208 patients with suspected brucellosis who sought medical treatment in the country was carried out. Serological and molecular testing was carried out by generally accepted methods in accordance with the rules in BSL2.

Keywords: *Brucella*, *Toxoplasma gondii*, antibodies, combined infection, laboratory diagnostics, seroprevalence

САЛЕХОВ Акиф Эйюб оглы – д.м.н., проф., Национальный ин-т медицин. профилактики им. В. Ахундова, г. Баку, Азербайджан; **ГАСАНОВА Шафа Гидаят кызы** – врач-вирусолог (ответств. за переписку), Центр по контролю за особо опасными инфекциями, г. Баку, Азербайджан, AZ 1000, shafa.hasanova87@gmail.com, ORCID код: 0000-0002-7468-5714

Для цитирования: Салехов А.Э., Гасанова Ш.Г. Серологическая и молекулярная диагностика сочетанной инфекции «бруцеллез+токсоплазмоз» среди населения Азербайджана. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 72-76. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.17>

Введение. Бруцеллез и токсоплазмоз, имеющие серьезные последствия для здоровья, считаются забытыми зоонозными заболеваниями с мировым распространением, которые являются эндемичными в Азербайджане [7, 8].

онозными заболеваниями с мировым распространением, которые являются эндемичными в Азербайджане [7, 8].

Известно, что и бруцеллез, и токсоплазмоз имеют общие неспецифические клинические симптомы, такие как повышение температуры тела, слабость, мышечные боли и пр., что существенно затрудняет дифференциацию заболеваний только на основании клинических данных. Причем при обеих инфекциях диагностика представляет некоторые трудности ввиду незаметного течения заболевания, поздней обращаемости населения в медицинские учреждения.

В Азербайджане бруцеллез признан особо опасным заболеванием, надлежащим экстренному оповещению в течение 24 ч в соответствующие медицинские структуры и электронную систему мониторинга за инфекционными заболеваниями [8]. Ежегодно около 20% всех первично извещенных подозрительных случаев бруцеллеза по результатам лабораторного тестирования остаются неподтвержденными. Параллельное тестирование на другие инфекции, в том числе и токсоплазмоз, не предусмотрено правилами лабораторной диагностики, принятыми в стране. Инфицированность же токсоплазмозом в стране, да и во многих других странах, зачастую обнаруживается в связи с проблемами у беременных женщин, таких как выкидыши, преждевременные роды и пр. [3, 9, 13].

С учетом схожих факторов риска заражения людей, такие инфекции могут обнаруживаться как сами по себе, так и в сочетании с другими. Сочетанное инфицирование этими инфекциями может усилить патогенез и вызвать более тяжелое течение заболевания [1, 10]. Двойная инфекция в сочетании токсоплазмоз+бруцеллез достаточно редко регистрируется среди людей во всем мире, однако это не должно снижать интереса к изучению в связи с поиском эффективных путей дифференциации одной инфекции от другой, а также исключению потери случаев и их адекватного лечения [2, 5]. В Азербайджане выявление возможного сочетанного заражения бруцеллезом и токсоплазмозом среди людей проводится впервые. Учитывая вышеприведенное, изучение лабораторной диагностики сочетанного заражения "бруцеллез+токсоплазмоз" имеет важное значение как для фундаментальной науки, так и для клинической практики, и может способствовать улучшению диагностики, терапии и профилактики инфекционных заболеваний.

Цель данного исследования - изучение частоты и особенно-

стей выявления двойной инфекции «бруцеллез+токсоплазмоз» среди проб, поступающих в Центр по контролю за особо опасными инфекциями (ЦКООИ).

Материал и методы исследования. В исследование включены результаты лабораторных исследований проб крови, выполненных в Центре по контролю за особо опасными инфекциями (ЦКООИ), куда медицинские учреждения республики направляют материал обратившихся с подозрением на бруцеллез. Материал от больных с подозрением на бруцеллез забирался при обращении больного до начала антибиотикотерапии. Всего было обследовано 3208 проб крови. Все тесты проводились в лаборатории второго уровня биологической безопасности (BSL-2) согласно приказу Министерства здравоохранения №64 «Правила контроля и надзора за особо опасными инфекциями». Учет, хранение, передача, транспортирование биологического материала, подозрительного на наличие возбудителя бруцеллеза, и утилизация отходов осуществлялись в соответствии с правилами биобезопасности, введенными в ЦКООИ.

Описательная характеристика пациентов с подозрением на бруцеллез представлена в табл. 1.

Сыворотки крови на наличие антител к возбудителю бруцеллеза исследовали в тестах: пластинчатой реакции агглютинации (реакция Хеддлсона) и реакции агглютинации в пробирках (реакция Райта) с применением тест-системы «Brucella-reagent» (ЗАО «ЭКОлаб», РФ); и Роз Бенгал – с ADR® Roze Bengal теста («Mediko Kimya Ltd.», Турция). Антитела к возбудителю бруцеллеза в сыворотке крови определяли также методом ИФА с применением тест-систем NovaLisa™ Brucella IgM – ELISA ("RayBiotech", США). Результаты ИФА учитывали на автомати-

ческом ИФА-риде Thermo Scientific Multiscan FC (SN 357-904086).

Для выявления антител к токсоплазмам применялись ИФА тест-системы Novatec Immundiagnostica GmbH (Алмания). Результаты ИФА учитывали на автоматическом ИФА-риде Thermo Scientific Multiscan FC (SN 357-904086).

Молекулярное обнаружение *Toxoplasma gondii* проводили с применением AmpliSens®*Toxoplasma gondii* – FRT PCR Kit в реальном времени на аппарате Real Time Biorad CFX 96.

Тестирование образцов и интерпретация результатов проводились в соответствии с инструкциями производителя наборов.

Статистическая достоверность вычислялась с применением метода χ^2 или точный критерий Пирсона для сравнения различий в переменных [6]. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Исследовано 3208 проб сыворотки крови, из которых 2810 (87,6%) - от больных с хроническим бруцеллезом, 398 (12,4%) - от пациентов с впервые зарегистрированным случаем бруцеллеза. Из них 294 (72,4% всех вновь зарегистрированных проб) были положительными на бруцеллезную инфекцию, а 448 (13,0% всех хронически инфицированных проб) были пробами, взятыми от повторно обратившихся пациентов.

Результаты изучения серопреvalентности IgG и IgM среди изученных проб крови к *Brucella* и *Toxoplasma gondii* за исследуемый период представлены в табл. 2.

Как видно по таблице, антитела к *Brucella* и *Toxoplasma gondii* обнаруживались в очень малом количестве проб. Однако полученные результаты позволили обнаружить некоторые закономерности. Так, например, серо-

Таблица 1

Описательные характеристики пациентов, обратившихся в ЦКООИ с подозрением на бруцеллез

Год исследования	Всего пациентов	Мужчины, абс. число (%)	Женщины, абс. число (%)	Средний возраст пациентов
2019	1689	951 (56,3)	738 (43,7)	32,5±0,6
2020	738	410 (55,5)	328 (44,5)	33,4±0,6
2021	781	416 (53,3)	365 (46,7)	32,1±0,4
Всего	3208	1777 (55,4)	1431 (44,6)	32,7±0,4

Таблица 2

Серопревалентность IgG и IgM среди изученных проб крови к *Brucella* и *Toxoplasma gondii* за 2019-2021 гг.

Переменные	N=3208	Результаты теста на антитела к <i>Brucella</i> , абс. число (%)		Результаты теста на антитела к <i>Toxoplasma gondii</i> , абс. число (%)	
		IgG	IgM	IgG	IgM
		101	14	36	54
По полу	Мужчины	64 (63,4)	5 (35,7)	9 (25,0)	23 (42,6)
	Женщины	37 (36,6)	9 (64,3)	27 (75,0)	31 (57,4)
По возрастным категориям	0-9 лет	9 (8,9)	0	1 (2,8)	5 (9,3)
	10-19 лет	20 (19,8)	4 (28,6)	2 (5,6)	6 (11,1)
	20-29 лет	15 (14,6)	2 (14,3)	10 (28,0)	13 (24,1)
	30-39 лет	14 (13,9)	1 (7,7)	5 (13,9)	10 (18,6)
	40-49 лет	13 (12,9)	1 (7,7)	2 (5,6)	6 (11,1)
	50-59 лет	14 (13,9)	2 (14,3)	5 (13,9)	9 (16,7)
	60 лет и старше	16 (15,8)	4 (28,6)	11 (30,6)	5 (9,3)
По месту проживания	Город	46 (45,5)	10 (71,4)	13 (36,1)	15 (27,8)
	Район	55 (54,5)	4 (28,6)	23 (63,9)	39 (62,2)

позитивность мужчин IgG к *Brucella* была выше (63,4% от всех позитивных результатов). Статистически выявленные различия значимы и достоверны – $\chi^2=6,80$, $p=0,009$. Для IgM картина совершенно противоположная – 64,3% от всех позитивных результатов приходилось на женщин. Однако полученные результаты статистически незначимы ($\chi^2=0,64$, $p=0,422$). По результатам теста на серопозитивность к антителам к *Toxoplasma gondii*, доля женщин превалировала как для IgG, так и для IgM (75,0 и 57,4% соответственно).

Гендерные различия, как статистически незначимые в IgM ($\chi^2=0,92$, $p=0,339$), так и статистически достоверные в IgG ($\chi^2=8,7$, $p=0,004$), могут быть объяснены особенностями иммунного ответа, которые зависят от пола. У женщин может быть более выражен гуморальный ответ в ранних стадиях инфекции (IgM), тогда как у мужчин преобладает более стойкий ответ (IgG). К тому же высокая доля IgG у мужчин к *Brucella* может указывать на ранее перенесённые или хронические формы инфекции, что может быть связано с постоянным воздействием патогена в определённых профессиях (фермеры, охотники).

По возрастным группам серопозитивные пробы по IgG к *Brucella* были распределены почти равномерно ($p>0,05$). Однако для IgM наиболее

большая доля серопозитивных проб приходилась на возрастные группы 10-19 лет и 60 лет и старше – по 28,6% от всех положительных. Превалирование изучаемых показателей в возрастной группе 60 лет и старше может указывать на длительное воздействие факторов риска или хроническое течение инфекций, поскольку оба патогена, как *Brucella spp.*, так и *Toxoplasma gondii*, могут находиться в организме длительное время. Как указывают некоторые авторы, ключевым аспектом в данном случае могут являться профессиональные риски заражения [1, 6].

Что касается серопозитивности к *Toxoplasma gondii* – наибольшая доля как для IgG, так и для IgM характерна для возрастной группы 20-29 лет (28,0 и 24,1% соответственно). В этом возрасте иммунная система может быть ещё достаточно активной для ответа в виде антител класса IgG и IgM, что позволяет выявлять как текущую, так и прошлую инфекцию.

Анализ протестированных проб по месту проживания пациентов показал, что для IgG к *Brucella* доля серопозитивных была выше у сельских жителей (54,5% от всех положительных, $\chi^2=0,64$, $p=0,422$). Для IgM, наоборот, – у городских (71,4% от всех положительных, $p<0,05$). Однако статистической значимости данные различия не имели – $\chi^2=1,79$, $p=0,181$.

Серопозитивными как для IgG, так и для IgM к *Toxoplasma gondii* оказались пробы от пациентов, проживающих в районах и селах (63,9%; $\chi^2=2,26$, $p=0,133$ и 62,2%; $\chi^2=9,88$, $p=0,002$ соответственно). Это может объясняться присутствием заразившихся людей в среде, где циркулируют оба патогена (*Brucella* и *Toxoplasma gondii*), что также увеличивает вероятность сочетанной инфекции.

Результаты молекулярной диагностики на обнаружение *Toxoplasma gondii*, несмотря на малую долю положительных результатов, представляют несомненный интерес как для эпидемиологов, так и для клиницистов. Положительные результаты ПЦР на *Toxoplasma gondii* были у 89 (2,8% всех протестированных проб). Как указывают некоторые авторы [3, 6, 9, 13], токсоплазмоз в организме с хорошей иммунорезистентностью редко даёт типичные манифестные формы: в 95-99% это заболевание протекает бессимптомно и остается недиагностируемым ввиду отсутствия патогномичных признаков. Таким образом, полученные данные позволяют нам говорить о целесообразности проведения тестирования на токсоплазмоз при подозрении на бруцеллез, особенно с негативным результатом. Долгих Т.И. и другие авторы указывают, что молекулярная диагностика позволяет обнаружить генетический материал токсоплазм в крови, ликворе и биоптатах и имеет высокое диагностическое значение при остром и врожденном токсоплазмозе, а также при мониторинге у больных с ослабленным иммунитетом. Диагностическая ценность ПЦР повышается при сочетании с серологическими методами [4, 11, 12].

Частота положительных тестов на сочетанную инфекцию бруцеллез+токсоплазмоз среди всех протестированных за исследуемый период представлена в табл. 3.

Демографические характеристики пациентов, в пробах которых обнаружена сочетанная инфекция бруцеллез+токсоплазмоз, были почти идентичными: по полу соотношение мужчин и женщин при параллельном наличии антител IgG и IgM к *Brucella*+*Toxoplasma gondii* составило 1:1. По возрастным группам: наибольшая доля проб с сочетанной инфекцией бруцеллез+токсоплазмоз приходилась на пациентов возрастной категории 20-29 лет. Средний возраст этих пациентов составил $33,3\pm 0,4$ года. По месту проживания: 68,8% – жители районов и сел, что может быть связано

Таблица 3

Частота выявления специфических антител к бруцеллезу, токсоплазмозу и сочетанной инфекции бруцеллез+токсоплазмоз за 2019-2021 гг.

Специфические антитела	Абсолютное число	Процент от всех протестированных проб
IgG к <i>Brucella</i>	101	3,1
IgG к <i>Toxoplasma gondii</i>	36	1,1
IgG к <i>Brucella + Toxoplasma gondii</i>	48	1,5
IgM к <i>Brucella</i>	14	0,4
IgM к <i>Toxoplasma gondii</i>	54	1,7
IgM к <i>Brucella + Toxoplasma gondii</i>	2	0,1

с постоянным воздействием этих лиц на эти инфекции во время их повседневной деятельности на фермах либо частных хозяйствах. Наличие антител класса IgG к обоим патогенам может также указывать на прошлую экспозицию, в то время как выявление IgM (особенно в сочетании с высоким титром IgG) может быть маркером активного процесса.

Серопозитивность на IgG к *Brucella*, либо к *Toxoplasma gondii* не обязательно может говорить о наличии активной инфекции. Многие авторы считают этот факт признаком гуморального иммунного ответа хозяина на воздействие патогенов [10, 13]. И наоборот, сочетанная инфекция бруцеллез+токсоплазмоз может усугублять течение заболеваний. Например, токсоплазмоз может модулировать иммунный ответ, что может способствовать более затяжному или тяжёлому течению бруцеллёза.

К тому же наличие антител, особенно класса IgG, может быть связано не только с инфекцией, но и с вакцинацией (в случае бруцеллёза). Это требует подтверждающих тестов (например, ПЦР или культурального метода) для постановки точного диагноза. В данном исследовании из 33 культур только 78,8% – *Brucella melitensis* и лишь 21,2% – *Brucella abortus*. Данная пропорция указывает на более высокую эпидемиологическую значимость *Br. melitensis* в стране, что может быть связано с распространением среди владельцев овец и коз, а также отсутствием или недостаточной вакцинацией животных. В 8 пробах положительными к *Brucella* оказались результаты как IgG, так и IgM, что может говорить о реинфекции бруцеллеза у данных пациентов на момент тестирования.

Таким образом, учитывая медицинскую значимость изучаемых зоонозов и исходя из полученных данных, можно

рекомендовать проведение более расширенных исследований населения с целью установления масштаба проблемы сочетанного инфицирования бруцеллез+токсоплазмоз. Результаты проведенного исследования могут иметь большое научно-практическое значение как для фундаментальной науки, так и для клинической практики, помогут при проведении кампаний по повышению осведомленности и программы профилактики для лиц, находящихся в группах риска.

Выводы

1. Среди обратившихся в Центр по контролю за особо опасными инфекциями на диагностику бруцеллеза 398 случаев (12,4%) были первично извещенными, а 2810 (87,6%) – хроническими. Большинство пациентов были мужчины (55,4%), 58,8% пациентов проживали в столице или крупных городах, что указывает на значительную долю городской популяции в общем бремени заболевания. Средний возраст обратившихся составил 35,3±1,6 года для первично извещенных случаев и 32,3±1,4 года для хронических.

2. Сочетанная серопозитивность антител класса IgG к *Brucella* и *Toxoplasma gondii* обнаружена в 1,5% всех протестированных проб.

3. Сочетанная серопозитивность антител класса IgG к *Brucella* и *Toxoplasma gondii* чаще встречается у жителей сельской местности (63,4%) и может усложнять течение заболеваний. Данный факт подчеркивает необходимость дальнейших исследований факторов риска и внедрения комплексных диагностических подходов для своевременного выявления и лечения подобных случаев.

Ограничения. В рамках данного исследования не удалось рассмотреть потенциальные факторы риска, связанные с бруцеллезом и токсоплазмозом, такие как употребление молочных продуктов, контакт с животными, употребление недостаточно приготовленного мяса, экспозиция на рабочем месте, источник питьевой воды и др. Также не было возможности изучения эпидемиологического анамнеза и установления связи с клиническими проявлениями описанной сочетанной инфекции в связи с ограниченностью информации, указываемой в стандартной форме направления на лабораторное тестирование.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Березкина Г.В., Старостина О.Ю., Романова С.Н., Штрек С.В. Риск сочетанного заражения эндемичными паразитозами и природно-очаговыми бактериальными зоонозными инфекциями в различных группах населения Омской области // ЗНИСО. 2016. №11 (284), с. 48-52.

Berezkina G.V., Starostina O.Yu., Romanova S.N., Shtreck S.V. The risk of combined infection with endemic parasitoses and natural focal bacterial zoonotic infections in various population groups of the Omsk region // ZNIS. 2016. No. 11 (284). 48-52.

2. Березкина Г.В., Старостина О.Ю., Панюшкина И.И., Романова С.Н. Скрининговые исследования в оценке риска заражения возбудителями бактериальных зоонозных инфекций и паразитарных инвазий // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. № 3(70). С. 56-58.

Berezkina G.V., Starostina O.Yu., Panyushkina I.I., Romanova S.N. Screening studies in assessing the risk of infection by pathogens of bacterial zoonotic infections and parasitic infestations // Epidemiology and vaccine prevention. 2013. No. 3(70). P. 56-58.

3. Гончаров Д.Б. Токсоплазмоз: роль в инфекционной патологии человека и методы диагностики // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 2005. № 4. С. 52-58.

Goncharov D.B. Toxoplasmosis: role in human infectious pathology and diagnostic methods // Med. parasitology and parasite. diseases. 2005. No. 4. P. 52-58.

4. Долгих Т.И. Токсоплазмоз: Современная стратегия лабораторной диагностики, Инфекция и иммунитет. 2011. №1. С.43-50.

Dolgikh T.I. Toxoplasmosis: Modern strategy for laboratory diagnostics, Infection and Immunity. 2011. No. 1, p. 43-50.

5. Методы статистической обработки медицинских данных: методич. рекомендации для ординаторов и аспирантов медицин. учебных заведений, науч. работников / И.В. Жиров, А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, В.П. Масенко, С.Н. Наконечников, С.Н.Терещенко. М.: РКНПК, 2012. 42 с.

Methods of statistical processing of medical data: Methodological recommendations for residents and graduate students of medical educational institutions, researchers / Zhiron I.V., Kochetov A.G., Liang O.V. [et al.] M.: RKNPK, 2012. 42 p.

6. Abas I.E., Villena A & Dubey J.P. A review on toxoplasmosis in human and animals from

Egypt // Parasitology. 2019. No. 147(2). P. 135-159.

7. Huseynov E. The features of acute brucellosis in Azerbaijan Republic // «EUREKA: Health Sciences», 2016, N6 <https://media.neliti.com/media/publications/298150-the-features-of-acute-brucellosis-in-aze-27e572cc.pdf>.

8. Ismayilova R., Nasirova E., Hanou C., et al. Patterns of brucellosis infection symptoms in Azerbaijan: a latent class cluster analysis // «Journal of Tropical Medicine», 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/593873>.

9. Kledmanee K, Liabsuetrakul T, Sretrirutchai S. Seropositivities against brucellosis, coxiello-

sis, and toxoplasmosis and associated factors in pregnant women with adverse pregnancy outcomes: A cross-sectional study. PLoS One. 2019 May 9;14(5):e0216652. doi: 10.1371/journal.pone.0216652. PMID: 31071166; PMCID: PMC6508713.

10. Moses A.E., Abraham E.G., Ekanem U.S., Aniebiat U.O. Detection of Dual Brucella and Toxoplasma Gondii Infections and Plausible Risk Factors Among Abattoir Workers and Livestock Sellers in Uyo-NigeriaWorld // Journal of Biomedical Research. 2023. Vol.10. No. 2. P. 19-30.

11. Park S.H., Lee Y.H., Chu H. [et al.] Application of the microagglutination test for se-

rologic diagnosis of human brucellosis. Osong Public Health <https://doi.org/10.1016/j.phrp.2012.01.003>

12. Wana N.M., et al. A Review on the Prevalence of Toxoplasma gondii in Humans and Animals Reported in Malaysia from 2008-2018 // International journal of environmental research and public health. 2020; 17(13). P. 4809.

13. Yusuf A.A., Hassan-Kadle A.A., Ibrahim A.M., Hassan-Kadle MA, [et al.] Prevalence of Anti-Toxoplasma gondii and Anti-Brucella Spp. Antibodies in Pregnant Women From Mogadishu, Somalia // Front. Reprod. Health. 2021. No. 3. Article: 672885.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.18

УДК 614.2

М.В. Яковлева, Д.А. Матвеева, Т.К. Давыдова,
Н.Н. Сыромятников, Л.В. Бекенева

АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С КОГНИТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Проведена оценка и анализ структуры смертности среди пациентов с установленным диагнозом деменция, которые обратились за медицинской помощью в ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский психоневрологический диспансер» за период 2019–2024 гг. Летальность пациентов, имеющих диагноз F00 - F03, составила 31,6%. Средний возраст смерти у мужчин с диагнозом деменция составил 76,08±8,73 года. При анализе непосредственной причины смерти у пациентов с деменциями на первом месте был указан отек головного мозга (16,43%), на втором - другие уточненные формы легочно-сердечной недостаточности (15,96%), на третьем месте была острая респираторная недостаточность 15,49%. Среди первоначальных причин смерти наиболее часто была отмечена ишемическая болезнь сердца (22,06%), на втором месте были пневмонии различного генеза (15,9%) и на третьем месте - диагнозы, которые входили в рубрику поражения головного мозга (энцефалопатии), что составило 15,03%. Среди первоначальных причин смерти среди пациентов с деменциями крайне редко выставляется диагноз деменция (6,07%), что сильно влияет на статистику по смертности.

Ключевые слова: смертность, болезнь Альцгеймера, деменция, диагностика.

The structure of mortality among patients with the established diagnosis of dementia was evaluated and analyzed who seek medical help at the Yakut Republican Neuropsychiatric Dispensary for the period from 2019 to 2024. Totally 213 fatal cases were analyzed in patients with the diagnose F00 - F03. The average age of death in men diagnosed with dementia was 76.08 ± 8.73 years, and among women this indicator was 80.3±8.77 years. When analyzing the immediate cause of death in patients with dementia, cerebral edema was indicated in the first place (16.43%), other specified forms of pulmonary heart failure were diagnosed in the second place on the death certificate (15.96%), and acute respiratory failure was in the third place (15.49%). Among the initial causes of death, the most common cause of death was coronary heart disease (22.06%), pneumonia of various origins (15.9%) was in second place, and diagnoses that were included in the category of brain damage (encephalopathy) were most often in third place, which amounted to 15.03%. Among the initial causes of death among patients with dementia, it is extremely rare to be diagnosed with dementia (6.07%), which strongly affects mortality statistics.

Keywords: mortality, Alzheimer's disease, dementia, diagnosis

Для цитирования: Яковлева М.В., Матвеева Д.А., Давыдова Т.К., Сыромятников Н.Н., Бекенева Л.В. Анализ смертности среди пациентов с когнитивными расстройствами. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 76-81. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.18>

ЯКОВЛЕВА Мария Владимировна – к.м.н., с.н.с. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (677000, г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3), доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. отд. ГБУ РС(Я) ЯРПНД, jacob83@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-0113-6498; **МАТВЕЕВА Дария Александровна** – врач-ординатор ФПОВ МИ СВФУ им. М.К. Аммосова (677000, г. Якутск, ул. Кулаковского, 36), ORCID: 0009-0007-2608-6438; **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с.-руковод. лаб. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», ORCID: 0000-0001-9525-1512; **СЫРОМЯТНИКОВ Николай Николаевич** – м.н.с., врач-невролог ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», ORCID: 0009-0000-0817-7773; **БЕКЕНЕВА Любовь Викторовна** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, гл. внештат. детский психиатр МЗ РС(Я), ORCID: 0000-0001-5310-1217.

Введение. Проблема когнитивных расстройств и деменций, развивающихся в пожилом и старческом возрасте, на сегодняшний день является наиболее актуальной проблемой для всего мирового сообщества. Если говорить о наиболее распространенной форме деменции при болезни Альцгеймера, то распространенность ее

крайне высока. Так, болезнью Альцгеймера страдают 5% людей в возрасте от 65 до 74 лет, 13,2% людей в возрасте от 75 до 84 лет и 33,4% людей в возрасте 85 лет и старше. Деменция - это многофакторный синдром, характеризующийся значительным когнитивным снижением, проявляющимся в ухудшении памяти, речи и

других способностей, препятствующих самостоятельности [9]. В конечном итоге, деменция приводит к летальному исходу, хотя многие люди умирают и от других заболеваний до того как деменция становится смертельной [9]. Исследования показывают, что люди в возрасте 65 лет и старше выживают в среднем от четырех до восьми лет после постановки диагноза деменция Альцгеймера, однако некоторые живут до 20 лет. Тяжелая деменция часто вызывает такие осложнения, как неподвижность, нарушения глотания и недоедание, которые значительно повышают риск острых состояний, способных привести к смерти. Одним из таких состояний является пневмония (инфекция легких), которая является наиболее часто выявляемой непосредственной причиной смерти пожилых людей с болезнью Альцгеймера или другими видами деменции.

По сравнению с людьми с болезнью Альцгеймера, диагноз любой деменции, не связанной с болезнью Альцгеймера, был связан с более высоким риском смертности от всех причин, более коротким временем выживания с момента постановки диагноза и более ранним возрастом смерти. Причем наиболее высокий риск смерти был у пациентов при деменции с тельцами Леви [10].

Вариабельность показателей смертности определяется численностью выборки, условиями проведения исследований и различиями временных рамок анализируемых периодов. В условиях российской действительности методическое оснащение такого рода исследований страдает по разным причинам, в первую очередь, в связи с отсутствием достоверных показателей смертности при болезни Альцгеймера и других деменциях в данных официальной статистики причин смерти [5, 8]. Как показано отечественными исследователями в области демографии, смертность от болезни Альцгеймера в РФ во всех возрастных группах многократно ниже, чем в зарубежных странах [1].

Материалы и методы исследования. Были проанализированы случаи летального исхода у пациентов, обратившихся в ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский психоневрологический диспансер» с декабря 2020 г. по апрель 2024 г. с диагнозом деменция (F00 – F03). Свидетельства о смерти были взяты с медицинской информационной системы РТ-МИС. Статистическая обработка результатов исследования была проведена с помощью

программы Statistica 6.0. В анализе были использованы корреляционный анализ рангов Спирмена, коэффициент Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова, коэффициент Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Всего было проанализировано 213 случаев летальных исходов у пациентов, имеющих диагноз F00 – F03 и обратившихся за медицинской помощью в ГБУ РС(Я) ЯРПНД с 2020 по 2024 г. (включительно по апрель). Всего за данный период времени обратилось в поликлиническое отделение ГБУ РС(Я) ЯРПНД 674 пациента с данными диагнозами, следовательно, 31,6%, т.е. каждый третий пациент, к моменту контрольного среза скончался. Средний возраст на момент смерти составил $78,65 \pm 8,73$ года. Женщин было 112 чел. (52,6%), а мужчин – 101 чел. (47,4%). Смерть произошла в медицинском учреждении в 122 случаях (57,3%), на дому – в 54 случаях (25,3%), остальные случаи летального исхода произошли в учреждениях социального обслуживания (пансионатах), в основном коммерческих, что составило 17,3% (37 случаев).

При анализе нозологической структуры деменций чаще всего у умерших пациентов был выставлен диагноз сосудистая деменция – 72 чел., далее чаще всего встречался диагноз F02.8 (другие смешанные деменции) – в 67 случаях смерти, на третьем месте по частоте выставлялся диагнозсенильная деменция, что составило 62 случая, и наконец, реже встречались диагнозы, такие как деменция при болезни Альцгеймера, лобно-височная деменция и деменция при болезни Паркинсона, которые были выставлены в девяти, двух и одном случае соответственно (что составило в общем 5,6 % от всего количества случаев).

Среди умерших преобладали жители г. Якутска (92%). Из всех скончавшихся пациентов лишь 15 чел. проходили ранее стационарное лечение в ГБУ РС(Я) ЯРПНД, зачастую это была единственная госпитализация, и только в одном клиническом случае лобно-височной деменции пациентка госпитализировалась более 3 раз в психиатрическое отделение диспансера. Хотелось бы отметить, что ни одного летального случая не произошло в круглосуточном психиатрическом стационаре, все больные находились в соматических отделениях различного профиля (основная часть в отделение паллиативного ухода).

Тяжелая психотическая симптоматика была установлена только в 28 случаях (13,1%) и проявлялась в виде рецидивирующих зрительных галлюцинаций, грубых нарушений поведения, выраженной физической и вербальной агрессии. В большей части случаев пациенты и их родственники обращались за консультацией врача-психиатра для оформления группы инвалидности и индивидуальной программы реабилитации (получение индивидуальных средств личной гигиены, абсорбирующих средств), а также для установления типа учреждения социального обслуживания для постоянного нахождения пациента.

В 50,7% (108 чел.) случаев летальных исходов проводилось вскрытие, в остальных случаях 105 пациентов (49,3%) не подвергались патологоанатомическому исследованию. Среди пациентов, скончавшихся в стационарах, в 38 случаях (31,4%), т.е. в каждом третьем случае, не производилось вскрытие.

Для анализа основных причин смерти у пациентов с деменциями необходимо понимать, что такое непосредственная причина и первоначальная причина смерти. Так, непосредственная причина смерти – такое морфологическое состояние изменения органов, которое привело к развитию необратимых функциональных нарушений и сделало невозможным продолжение жизни человека, тогда как первоначальная причина – это болезнь или травма, вызвавшая цепь событий, непосредственно приведших к смерти. При анализе свидетельств о смерти в исследовании рассматривались непосредственная (табл. 1) и первоначальная (табл. 2) причины смерти.

Все пациенты по возрасту на момент летального исхода были разделены на 5 возрастных групп (50–59 лет; 60–69 лет; 70–79 лет; 80–89 лет; старше 90 лет). Минимальный возраст смерти при диагнозе деменция составил 53 года, а максимальный возраст 99 лет. Таким образом, первая группа составила 9 чел. (4,2%), вторая возрастная группа – 31 чел. (14,5%), третья группа – 61 пациент (28,7%), четвертая – 78 пациентов (36,6%) и пятая – 34 чел. (15,9%) (рисунок).

Корреляционный анализ Спирмена выявил значимые корреляции между полом и возрастом смерти ($r = -0,238$ $p < 0,05$), а также между такими признаками, как смерть в больнице и вскрытие ($r = 0,507$ $p < 0,05$). При сравнении подгрупп признаков между мужчинами и женщинами была выявлена

Таблица 1

Непосредственные причины смерти больных с деменцией

Непосредственная причина	Количество пациентов	%
G93.6 Отек мозга	35	16,43
I27.8 Другие уточненные формы легочно-сердечной недостаточности	34	15,96
J96.0 Острая респираторная недостаточность	33	15,49
I50.0 Застойная сердечная недостаточность	20	9,38
I50 Левожелудочковая недостаточность	10	4,69
R64 Кахексия	9	4,22
I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца	7	3,28
I67.8 Другие уточненные поражения сосудов мозга	6	2,8
I50.9 Сердечная недостаточность неуточненная	5	2,34
A41.9 Сепсис неуточненный	4	1,87
I24.8 Другие формы острой ишемической болезни сердца	4	1,87
I42.9 Кардиомиопатия неуточненная	4	1,87
A41.8 Другой уточненный сепсис	3	1,4
J81 Легочный отек	3	1,4
R65.3 Синдром системного воспалительного не и инфекционного происхождения с органическими нарушениями	3	1,4
J18.0 Бронхопневмония неуточненная	3	1,4
F01.8 Другая сосудистая деменция	3	1,4
C80.9 Злокачественное новообразование неуточненное	3	1,4
I26.0 Легочная эмболия с упоминанием об остром легочном сердце	2	0,93
I25.5 Ишемическая кардиомиопатия	2	0,93
F01.2 Подкорковая сосудистая деменция	2	0,93
T71 Асфиксия	1	0,46
I48.0 Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	1	0,46
T51.1 Токсическое действие метанола	1	0,46
R57.8 Другие виды шока	1	0,46
T79.4 Травматический шок	1	0,46
S06.5 Травматическое субдуральное кровоизлияние	1	0,46
A16.2 Туберкулез легких без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении	1	0,46
J85.1 Абсцесс легкого с пневмонией	1	0,46
K72.0 Острая и подострая печеночная недостаточность	1	0,46
K72.1 Хроническая печеночная недостаточность	1	0,46
J96.1 Хроническая респираторная недостаточность	1	0,46
I69.3 Последствия инфаркта мозга	1	0,46
G93.5 Сдавление головного мозга	1	0,46
I61.8 Другое внутримозговое кровоизлияние	1	0,46
I21.4 Острый субэндокардиальный инфаркт миокарда	1	0,46
I21.0 Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда	1	0,46
I46.9 Остановка сердца неуточненная	1	0,46
I42.0 Дилатационная кардиомиопатия	1	0,46

Таблица 2

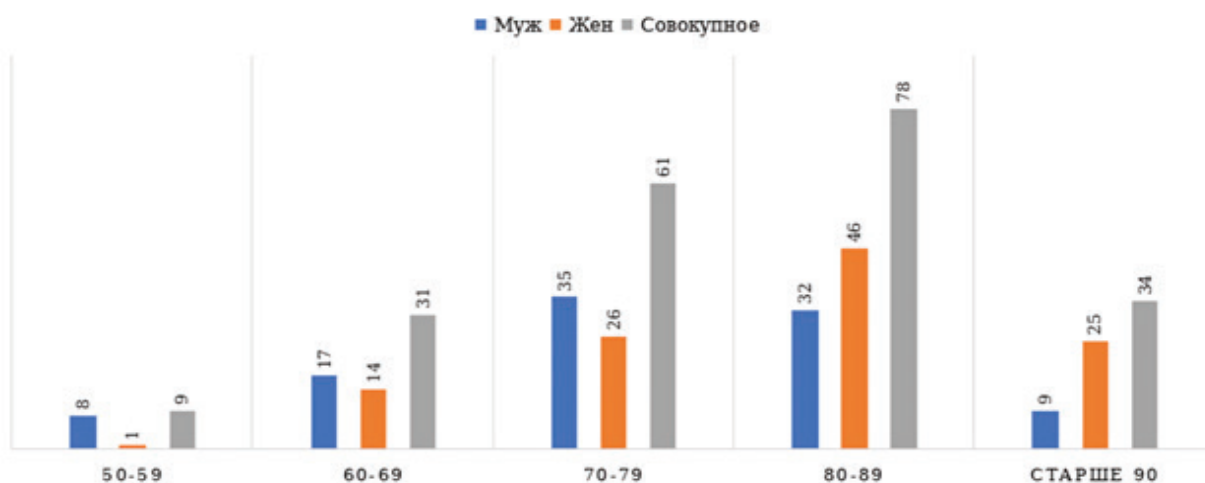
Первоначальные причины смерти больных с деменцией

Первоначальная причина смерти	Количество больных	%
I 25. Ишемическая болезнь сердца	47	22,06
J12 – 18. Пневмония	34	15,9
G 93. Поражение головного мозга	32	15,03
U 07. COVID- 19	19	8,9
I 60- 69. Инсульт	14	6,57
C 00 – 97. Новообразования	9	4,22
F 01. Сосудистая деменция	9	4,2
I 21. Инфаркт миокарда	8	3,75
I 11. Гипертоническая болезнь	6	2,8
E 11. Сахарный диабет 2 типа	4	1,87
F 00. Болезнь Альцгеймера	4	1,87
J 44. ХОБЛ	4	1,87
A15- 19. Туберкулез	3	1,4
L 89. Пролежни	2	0,93
R 64. Кахексия	1	0,46
I 82. Тромбоз	1	0,46
T 95. Ожоговая болезнь	1	0,46
D 69. Тромбоцитопеническая пурпура	1	0,46
M 86. Остеомиелит	1	0,46
G 00. Менингит	1	0,46
I 71. Аневризма аорты	1	0,46
K 40 -46. Грыжа	1	0,46
I 35. Аортальный стеноз	1	0,46
K 85. Острый панкреатит	1	0,46
J 09 -18. Грипп	1	0,46
N 30. Цистит	1	0,46
K 74. Цирроз	1	0,46
K 56. Кишечная непроходимость	1	0,46
T00- 07. Травма	1	0,46
K 65. Перитонит	1	0,46
F 10. Алкоголизм	1	0,46
G 20. Болезнь Паркинсона	1	0,46

значимая корреляция между возрастом и диагнозом в подгруппе женщин (критерий Колмогорова – Смирнова) $p < 0,05$. Более каких-либо различий между подгруппами мужчин и женщин не было выявлено.

Анализируя полученные результаты, в первую очередь, необходимо обратить внимание на то, что средний возраст на момент смерти у пациентов с установленным диагнозом деменция составляет $78,65 \pm 8,73$ года: у мужчин - $76,08 \pm 8,73$ года, женщин - $80,3 \pm 8,77^*$ года, т.е. женщины с диагнозом деменция умирали достоверно чаще в более позднем возрасте, чем мужчины. Это связано с гендерными различиями в продолжительности жизни в РФ, которые также отражаются на продолжительности жизни у пациентов с возраст-ассоциированными патологиями.

Нозологическая структура показала, что наиболее часто выставляется диагноз сосудистая деменция (33,8%), т.е. у каждого третьего пациента. Следует отметить, что практически всегда диагноз сосудистая деменция выставляется при наличии в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения, при этом не всегда имеются четкие указания на перенесенную сосудистую катастрофу. На втором месте по частоте встречался диагноз органическая деменция (31,4%), который выставлялся в основном при отсутствии каких-либо значимых причин для развития когнитивного снижения (например, нарушения мозгового кровообращения, тяжелая ЧМТ и т.д.). По существу, данный диагноз не отражает в какой-либо мере основную нозологическую принадлежность деменции, а скорее всего, просто является неким «рабочим» диагнозом, хотя на самом



Распределение показателей смертности по возрастным периодам

деле в рамках данного диагноза может быть любая другая нозологическая форма деменции. Также можно упомянуть, что не все пациенты проходят МРТ-диагностику (по нашим данным, только 8,5% пациентов имели упоминание о прохождении или же прошли в государственном учреждении), но, возможно, большая часть пациентов проходит МРТ в коммерческих учреждениях. Имеющиеся заключения МРТ были достаточно малоинформативными для дифференциальной диагностики разных видов деменций, содержали только общие заключения по поводу нейродегенерации. На самом деле по частоте встречаемости различных форм деменций на первом месте должна стоять деменция при болезни Альцгеймера, тогда как в нашем исследовании удельный вес ее составил только 4,2% от всего общего количества [2].

При анализе непосредственной причины смерти у пациентов с деменциями на первом месте был указан отек головного мозга (16,43%), на втором месте - другие уточненные формы легочно-сердечной недостаточности (15,96%), на третьем месте была острая респираторная недостаточность - 15,49%. Среди первоначальных причин смерти наиболее частой причиной смерти была отмечена ишемическая болезнь сердца (22,06%), на втором месте были пневмонии различного генеза (15,9%) и на третьем месте - диагнозы, которые входили в рубрику поражения головного мозга (энцефалопатии), что составило 15,03%. Полученные результаты отличаются от данных других отечественных исследователей, которые только в половине случаев указывают соматические заболевания, а оставшаяся часть приходится на терминальную стадию деменции [5]. В нашем исследовании среди первоначальных причин смерти диагноз деменция был выставлен только в 13 случаях (4 случая болезни Альцгеймера и 9 случаев сосудистой деменции), что чрезвычайно мало. На самом деле диагноз деменция, а именно деменция при болезни Альцгеймера и смешанные формы (сосудистая деменция + деменция при болезни Альцгеймера) должен выставляться гораздо чаще именно на патологоанатомических секциях, так как только в этом случае возможно провести гистологическое исследование тканей мозга, которое подтверждает диагноз болезни Альцгеймера. Но опять же наличие патологоанатомического исследования без учета клинической картины (наличие когнитивного дефекта) не

является критерием, определяющим основной диагноз. Посмертного гистологического анализа тканей головного мозга для верификации болезни Альцгеймера в данном исследовании не проводилось. Прижизненный анализ тканей головного мозга в России доступен ограниченно, а единственный анализ, верифицирующий диагноз болезни Альцгеймера, а именно анализ спинномозговой жидкости на биомаркеры нейродегенерации (бета-амилоид и тау-белок), трудоемок и выполняется только в крупных научно-исследовательских центрах [4, 6, 7]. Скорее всего, диагнозы, входившие в рубрику G93, должны были шифроваться в свидетельстве о смерти как терминальная стадия различных форм деменций. Непосредственные причины смерти в рамках соматической патологии, полученные в нашем исследовании, в целом не отличаются от основных причин смерти среди пожилого населения (на первом месте сердечно-сосудистая патология, на втором месте пневмония) [3]. Возможно, определенную роль играет тот факт, что в информационной системе РТ-МИС посещение врача-психиатра психоневрологического диспансера скрыто от врачей других специальностей, но все уточненные диагнозы, как правило, отражаются для всех медицинских учреждений.

Определенный вклад в причины смерти пациентов с деменциями внесла новая коронавирусная инфекция. Так, в непосредственных причинах смерти острая респираторная недостаточность была на третьем месте, а среди непосредственных причин смерти новая коронавирусная инфекция была указана в 19 случаях (8,9%). Скорее всего, случаев смерти от НКВИ было больше, потому что не всегда анализ на вирус бывает положительным. В таких случаях первоначальной причиной смерти ставили неуточненную или вирусную пневмонию.

Анализируя причины летальности у пациентов с деменциями, также хочется сказать, что на самом деле диагностика деменций в РС(Я) имеет определенные трудности, во-первых, в плане территориальных особенностей (большая территория с низкой плотностью населения), во-вторых, недостаточной доступностью специализированной медицинской помощи и первичного амбулаторного скрининга (дефицитом специалистов, занимающихся когнитивными нарушениями), а также низкой осведомленностью населения о когнитивных расстройствах,

а также возможностях современной фармакотерапии. Все это в конечном итоге приводит к недостаточной диагностике деменций, главным образом, болезни Альцгеймера, которая должна составлять наибольший удельный вес в нозологической структуре.

Выводы:

1. Среди первоначальных причин смерти среди пациентов с деменциями крайне редко выставляется диагноз деменция (6,07%), что сильно влияет на статистику по смертности, хотя, по зарубежным данным, болезнь Альцгеймера входит в пятерку основных причин смерти у граждан старше 65 лет [9,10]. Возможно, в части случаев терминальная стадия деменций указывается под шифрами, которые кодируют различные виды энцефалопатий. Среди же соматических причин смерти у пациентов с деменциями на первое место выходят заболевания сердечно-сосудистой системы и различные формы пневмоний.

2. Низкая диагностика деменции при болезни Альцгеймера среди случаев выраженного когнитивного снижения. В целом диагностика деменции как синдромального диагноза в неврологии и психиатрии не вызывает каких-либо затруднений, но дифференциальная диагностика весьма не проста и требует комплексного подхода, учитывающего результаты инструментальных методов исследования, в первую очередь магнитно-резонансной томографии, а также особенности нейрокогнитивного профиля, который описывает клинический психолог.

Необходимость дальнейшего исследования течения деменций, в том числе и их исходов в РС(Я), а также ведение регистров является важной целью для получения научно обоснованных статистических показателей. Учёт этих данных необходим при оказании разных видов медико-социальной помощи больным деменцией и их семьям на всех этапах заболевания.

Литература

1. Ватолина М.А., Самородская И.В., Бойцов С.А. Потерянные годы жизни и смертность в результате болезни Альцгеймера в России // Психиатрия. 2014. № 1(61). С. 49-53. EDN SNZPKD
2. Vatulina M.A., Samorodskaya I.V., Boitsov S. A. Lost years of life and mortality as a result of Alzheimer's disease in Russia, I. V Samorodskaya. 2014; 1(61): 49-53. EDN SNZPKD.
3. Иванова Л.А. Факторы риска развития сосудистой деменции // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2023. Т. 8, № 3. С. 121-129. DOI 10.29413/ABS.2023-8.3.13. – EDN NPYPIE

Ivanova L.A. Risk factors for the development of vascular dementia / L.A. Ivanova // *Acta Biomedical Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2023. Vol. 8, No. 3. P. 121-129. DOI 10.29413 / ABS. 2023-8. 3. 13 – EDN NPYPPIE

3. Какорина Е.П., Никитина С.Ю. Особенности структуры смертности в Российской Федерации // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019. Т. 27, № 5. С. 822-826. DOI 10.32687/0869-866X-2019-27-5-822-826. EDN XNIQWX.

Kakorina, E. P. Features of the structure of mortality in the Russian Federation / E.P. Kakorina, S.Y. Nikitina // *Problems of social hygiene, healthcare and the history of medicine*. 2019. Vol. 27, No. 5. P. 822-826.

4. Кодинцев А.Н., Ковтун О.П., Волкова Л.И. Биомаркеры слюны в диагностике ранних стадий болезни Альцгеймера // *Нейрохимия*. 2020. Т. 37, № 4. С. 368-378. DOI 10.31857/S1027813320040044. EDN SOUXOX.

Kodintsev, A.N. Biomarkers of saliva in the diagnosis of early stages of Alzheimer's disease / A. N. Kodintsev, O.P. Kovtun, L.I. Volkova // *Neurochemistry*. 2020. Vol. 37, No. 4. P. 368-378.

5. Михайлова Н.М., Соколова О.Н. Деменции позднего возраста: от диагноза до исхода

// *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2020. № 3. С. 64-72. DOI 10.31363/2313-7053-2020-3-64-72. – EDN PIUTOD.

Mikhailova, N. M. Dementia of late age: from diagnosis to outcome / N. M. Mikhailova, O. N. Sokolova // *Review of psychiatry and medical psychology named after V.M. Bekhterev*. 2020. No. 3. P. 64-72.

6. Парфенов В.А., Гришина Д.А., Тюрина А.Ю. Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение, ошибки при ведении пациентов // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024. Т. 16, № 2. С. 95-100. DOI 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100. – EDN CXDKGW

Parfenov V.A., Grishina D.A., Tyurina A.Yu. Alzheimer's disease: diagnosis and treatment, errors in patient management // *Neurology, neuropsychiatry, and psychosomatics*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. 95-100.

7. Парфенов В.А., Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера. М.: ООО "ИМА-Пресс", 2022. 156 с. ISBN 978-5-904356-41-5. EDN EWAJYK.

Parfenov V.A., Koberskaya N.N. Alzheimer's Disease. Moscow: IMA-Press LLC, 2022. 156 p.

8. Оценка уровня смертности от психиче-

ских заболеваний и болезней системы кровообращения: проблемы кодирования и статистического учета случаев смерти / И.И. Самородская, М.А. Ватолина, В.Б. Белов, С.А. Бойцов // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2014. Т. 22, № 5. С. 8-12.

Assessment of the mortality rate from mental diseases and diseases of the circulatory system: problems of coding and statistical accounting of deaths / I.I. Samorodskaya, et al. // *Problems of social hygiene, healthcare and the history of medicine*. 2014. Vol. 22, No. 5. P. 8-12.

9. Epidemiological and economic burden of Alzheimer's disease: a systematic literature review of data across Europe and the United States of America / Takizawa C, Thompson PL, van Walssem A, et al. // *J Alzheimers Dis*. 2015;43(4):1271-84. doi: 10.3233/JAD-141134. PMID: 25159675.

10. Mortality rates in Alzheimer's disease and non-Alzheimer's dementias: a systematic review and meta-analysis / Liang CS, Li DJ, Yang FC et al. // *Lancet Healthy Longev*. 2021 Aug;2(8):e479-e488. doi: 10.1016/S2666-7568(21)00140-9. Epub 2021 Jul 21. PMID: 36097997.bib

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.19

УДК 614.2(571.56)

С.С. Слепцов, С.С. Слепцова, М.П. Дуткин,
Л.Н. Афанасьева

О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ РАБОТЫ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ СУИЦИДОВ В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ ЯКУТИИ

В статье представлен анализ случаев самоубийств по якутской Арктике с 2013 по 2023 г., который показал, что первопричиной сверхсмертности от суицидов в Арктике следует считать не этнокультуральный, а социально-экономический фактор. При этом важную роль играют алкоголизм, отсутствие занятости и низкий уровень образования.

Изучение проблемы самоубийств акцентирует внимание на необходимости создания суидологического регистра и внедрения целенаправленных программ по профилактике самоубийств, что станет важным шагом в улучшении психического здоровья населения Якутии.

Ключевые слова: суициды, суицидальное поведение, смертность, гендерные отличия, профилактика суицидов, Якутия, Арктическая зона

СЛЕПЦОВ Спиридон Спиридонович – к.б.н., доцент, с.н.с., Якутский НЦ комплексных медицинских проблем, г. Якутск, 677000, ул. Ярославского, 6/3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2482-2928>. ответственный за переписку, sachaja@yandex.ru.

Северо-Восточный федеральный ун-т им. М.К. Аммосова, Медицинский институт, г. Якутск, 677013, ул. Кулаковского, 36: **СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0103-4750>, sssleptsova@yandex.ru, **ДУТКИН Максим Петрович** – к. филос. н., доцент, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6229-4345>, maksdutkin@mail.ru, **АФАНАСЬЕВА Лена Николаевна** – д.м.н., зав. кафедрой; министр здравоохранения РС(Я), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-5125>, enani2007@mail.ru.

The article presents an analysis of suicide cases in the Yakut Arctic from 2013 to 2023, which showed that the root cause of enormous suicide rate in the Arctic should be considered a socioeconomic factor rather than an ethnocultural one. Moreover, alcoholism, lack of employment and low level of education cause a crucial role.

The study of the suicide problem emphasizes the need to create a suidological register and introduce targeted suicide prevention programs, which will be an important step in improving the mental health of the population of Yakutia.

Keywords: suicide, suicidal behavior, mortality, gender differences, suicide prevention, Yakutia, the Arctic zone

Для цитирования: Слепцов С.С., Слепцова С.С., Дуткин М.П., Афанасьева Л.Н. О совершенствовании работы по профилактике суицидов в Арктической зоне Якутии. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 81-85. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.19>

Введение. Вопросы профилактики суицидов остаются актуальными во всем мире. Согласно данным ВОЗ, самоубийства ежегодно уносят жизни более чем 700 тыс. чел., а усредненный мировой показатель смертности (на

100 тыс. населения) по состоянию на 2019 г. был равен 9,2. В мировом рейтинге стран Российская Федерация занимала 9-е место с показателем 25,1 [6]. Еще трагичнее данные по самоубийствам среди мужчин – среднеми-

ровое значение находилось на уровне 12,6, а по РФ – 43,6 (6-е место в мире). В то же время надо отметить, что во всем мире, в т.ч. в России, включая Республику Саха (Якутия), общий показатель смертности от суицидов имеет выраженную тенденцию к снижению. Так, если, в 2000-2001 гг. в Якутии он находился на уровне 39,4, то к 2023 г. постепенно снизился до 13,2.

Однако важно понимать, что в течение длительного времени существенный вклад в региональные показатели по суицидам вносят данные, получаемые в Арктической зоне Республики Саха (Якутия) (АЗ РС(Я)), объединяющей 13 улусов с общей численностью населения около 64 тыс. чел. Так, с 2010 по 2023 г. этот коэффициент в АЗ РС(Я) превышал среднереспубликанский в среднем в 2 раза. Безусловно, эта проблема освещалась в научной литературе, но надо признать, что до сих пор исследования основывались исключительно только на данных государственной статистики [2, 3]. В связи с этим **целью** работы является выявление возможных суицидентов из группы риска на основе данных первичной документации больниц АЗ РС(Я). Полученные данные будут применены для совершенствования программ профилактики суицидов в регионе.

Материалы и методы исследования. В работе использованы материалы Якутского республиканского медицинского информационно-аналитического центра (ЯРМИАЦ) за 2013-2023 гг., а также данные 263 медицинских свидетельств о смерти суицидентов и связанных с этими случаями документов судебно-медицинских экспертиз (СМЭ), предоставленные центральными районными больницами (ЦРБ) АЗ РС(Я). Дополнительно так же были запрошены сведения о количестве детей суицидентов и предполагаемой причине суицида. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26.

Результаты и обсуждение. С 2013 по 2023 г. по якутской Арктике всего было совершено 335 самоубийств, из которых по 263 случаям (78,5 %) нам удалось получить более подробные сведения. Отсутствие информации по некоторым суицидентам объясняется двумя причинами. Во-первых, часть из них фактически проживала вне своего района, поэтому их посмертные эпикризы в арктические ЦРБ не поступали (по этой причине в данных некоторых улусных ЦРБ, например Верхнеколымской, количество суицидентов

превышает указанное в сведениях ЯРМИАЦ). Во-вторых, в некоторых ЦРБ документация ведется крайне слабо. Например, в Анабарском улусе с населением всего 3,5 тыс. чел. за 11 лет было совершено 38 суицидов, то есть в некоторые годы (например, 2014-2015) стандартизованный показатель смертности от рассматриваемой причины достигал 265 чел. на 100 тыс. населения. Тем не менее в указанной ЦРБ сохранились данные только о 2 случаях (табл. 1). Несмотря на наличие штатного психиатра-нарколога, недостаточно полно фиксируются случаи

суицидов и в ЦРБ Булунского улуса. К слову, в данном улусе с 2010 по 2012 г. было зафиксировано 32 случая суицидов.

В целом доля совершенных в якутской Арктике самоубийств от общего количества суицидов в регионе составляет в среднем 12,4 %. Учитывая, что на этой территории ныне проживает не более 6,4 % населения Якутии, такие показатели не могут не вызывать тревоги. Из 263 случаев 138 (52,5 %) произошли в наслегах, 111 (42,2 %) – в улусных центрах, в 14 случаях информация о месте смерти не указана.

Таблица 1

Динамика завершенных случаев суицида в АЗ РС(Я) и показатели смертности на 100 тыс. населения

Улус	Год											Всего	собрано сведений в ЦРБ
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023		
Абыйский	2	2	1	6	1	1	0	0	2	1	3	19	19
Аллаиховский	2	3	1	1	2	0	1	2	1	0	1	14	14
Анабарский	3	9	9	4	0	2	2	4	3	0	2	38	2
Булунский	3	6	3	3	2	2	0	5	3	4	3	34	19
Верхнеколымский	1	1	2	1	0	1	0	0	0	1	2	9	15
Верхоянский	7	5	6	5	6	9	5	7	3	1	1	55	45
Жиганский	1	2	1	1	2	0	3	2	1	0	3	16	19
Момский	0	2	1	4	2	1	0	1	1	2	0	14	10
Нижнеколымский	2	0	1	1	1	0	0	3	3	2	3	16	10
Оленёкский	4	3	0	0	4	2	0	2	2	1	0	18	18
Среднеколымский	6	2	6	7	8	7	8	6	5	1	4	60	61
Усть-Янский	4	1	4	3	2	1	3	2	0	3	0	23	24
Эв.-Бытантайский	1	1	3	0	4	1	3	2	3	0	1	19	7
Всего по АЗ РС(Я)	36	37	38	36	34	27	25	36	27	16	23	335	263
Доля АЗ РС(Я), %	10,5	11,2	11,4	12,4	12,7	11,7	11,3	18,0	13,8	9,7	17,4	12,4	-
АЗ РС(Я)	51,2	53,5	55,3	52,5	49,8	39,8	36,9	53,2	40,0	24,9	35,8	51,2	-
РС(Я)	35,8	34,5	34,7	30,2	27,7	23,9	22,9	20,5	19,8	16,5	13,2	35,8	-

Таблица 2

Возрастная и гендерная структура суицидентов

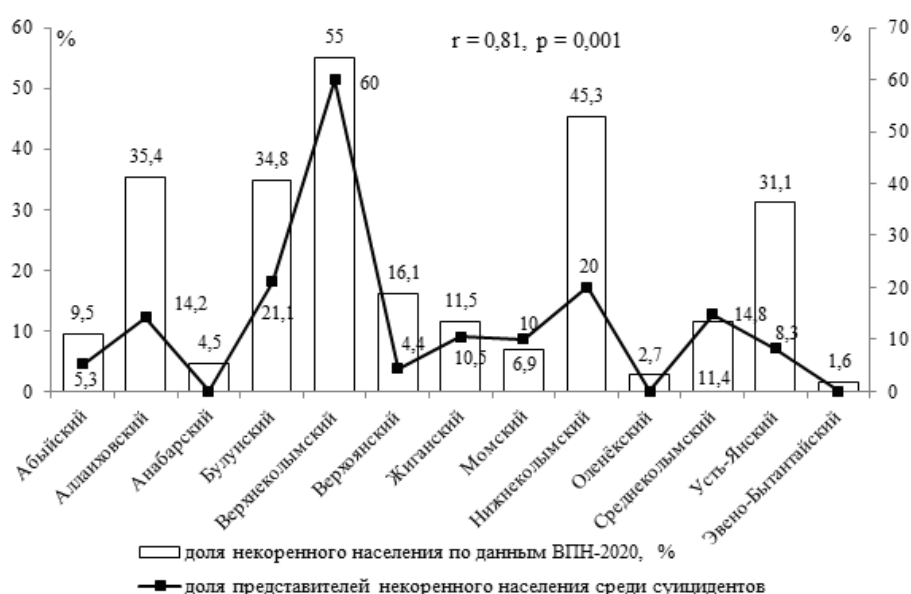
Пол	Возрастная категория											
	12-17		18-44		45-59		60-74		75-90		всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Мужчины	11	5,5	133	66,2	32	15,9	20	10,0	5	2,4	201	100
Женщины	8	12,9	40	64,5	7	11,3	5	8,1	2	3,2	62	100
Оба пола	19	7,2	173	65,8	39	14,8	25	9,5	7	2,7	263	100

Значительная часть умерших была представлена мужчинами ($n=201$ или 76,4 %). Тем не менее гендерное соотношение составило 3,2:1, тогда как в большинстве регионов РФ доля мужчин выше в 4-5 и более раз [5]. При этом подавляющее большинство мужчин являлись людьми трудоспособного возраста – общая доля людей от 18 до 59 лет составила 82,1%. Схожая картина наблюдается и у женского пола, но доля девочек значительно выше, чем у мальчиков (табл. 2).

Распределение по этническому признаку следующее: саха – 171 чел. или 65,0%, представители КМНС – 57 чел. или 21,7% (в т.ч. 34 эвенка, 20 эвенов, 2 чукчей, 1 юкагир), представители некоренной национальности, в основном русские – 33 чел. или 12,5%, национальность не указана у 2 чел. (0,8%). При этом установлена положительная сильная корреляционная связь ($r=0,81$, $p=0,001$) между долей проживающего некоренного населения по улусам и долей последних среди суицидентов (рисунок). Например, в Верхнеколымском улусе, где проживает 55% лиц некоренной национальности, было зафиксировано 15 суицидов, 8 из которых, или 60%, были совершены русскими. Иначе говоря, в формировании рассматриваемого показателя в АЗ РС(Я) больше играют роль не этнокультуральная составляющая, а социально-экономические факторы, что ранее было отмечено в работах Н.Б. Семеновы [7, 8].

Данные табл. 3 показывают, что большинство суицидентов имели среднее общее или среднее профессиональное образование, а высшее – только 4,6 %. Этот факт в очередной раз подтверждает, что высокий образовательный уровень связан с более благоприятным социально-экономическим положением человека в социуме и, как следствие, является в определённой степени защитным фактором суицидального риска. Поэтому неудивительно, что 1/3 суицидентов (80 чел.) числились безработными. Пенсионеров было 33 чел. (12,5 %), работников различных бюджетных учреждений – 106 (40,3), учащихся школ и студентов – 25 чел. (9,5 %).

Нами также установлено, что среди суицидентов доля состоящих в браке составила 32,3 %, имеющих детей, в т.ч. несовершеннолетних – 25,1 %. Так, 44,7 % (21 чел.) отцов и 45,0 % (9 чел.) матерей были в возрасте до 35 лет. Из общего количества матерей у 5 женщин было по два ребенка, а 7 являлись многодетными, т.е. имели от 3



Доля некоренного населения, проживающего в улусах и их доля среди суицидентов

Таблица 3

Некоторые показатели социального статуса суицидентов

Показатель	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	n	%	n	%	n	%
Образование: высшее	7	3,5	5	8,1	12	4,6
среднее профессиональное	36	17,9	15	24,2	51	19,4
среднее общее	125	62,2	29	46,8	154	58,6
основное общее	1	0,5	1	1,6	2	0,8
учащиеся школ	11	5,5	8	12,9	19	7,2
нет данных	21	10,4	4	6,5	25	9,5
Род занятий: работники бюджет. учреждений	88	43,8	18	29,0	106	40,3
пенсионеры	25	12,4	8	12,9	33	12,5
безработные	63	31,3	17	27,4	80	30,4
индивид. предприниматели	2	1,0	-	0,0	2	0,8
учащиеся школ и студенты	14	7,0	11	17,7	25	9,5
нет данных	9	4,5	8	12,9	17	6,5
Семейное положение: состоящие в браке	71	35,3	14	22,6	85	32,3
разведенные	3	1,5	2	3,2	5	1,9
холостые	112	55,7	36	58,1	148	56,3
вдовцы/вдовы	2	1,0	1	1,6	3	1,1
нет данных	13	6,5	9	14,5	22	8,4
Наличие детей: имеются	46	22,9	20	32,3	66	25,1
не имеются	77	38,3	24	38,7	101	38,4
нет данных	78	38,8	18	29,0	96	36,5

до 7 детей. Доля вдовых и разведенных мужчин и женщин была незначительной.

Исследования выявили, что в якутской Арктике основная масса (76,2 %) суицидентов выбрали самоповешение (табл.4). На втором месте – самострел, занимающий до 18,4 % от общей структуры способов самоубийств.

Безусловно, такой высокий показатель связан с доступностью огнестрельного оружия у жителей Крайнего Севера. Для сравнения, в других регионах РФ смерть от самострела выбирали не более 7,8 % мужчин [9]. У женщин на 2-м месте стоит самопорез (9,7 %) и отравления (8,1 %).

Изучение сезонности самоубийств

Таблица 4

Структура способов совершения суицидов в АЗ РС(Я)

Способ самоубийства	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	n	%	n	%	n	%
Самоповешение	156	77,6	45	72,6	201	76,2
Отравление	2	1,0	5	8,1	7	2,7
Прыжок с высоты	1	0,5	3	4,8	4	1,5
Самострел	37	18,4	3	4,8	40	15,2
Самопорез	4	2,0	6	9,7	10	3,8
Самосожжение	1	0,5	-	-	1	0,4
Всего	201	100	62	100	263	100

Таблица 5

Распределение случаев суицида по месяцам и дням недели в АЗ РС(Я)

Месяц	n	%	День недели	n	%
Январь	28	10,7	Понедельник	40	15,7
Февраль	16	6,1	Вторник	39	15,3
Март	23	8,8	Среда	34	13,3
Апрель	31	11,9	Четверг	27	10,6
Май	31	11,9	Пятница	39	15,3
Июнь	23	8,8	Суббота	39	15,3
Июль	25	9,6	Воскресенье	37	14,5
Август	23	8,8			
Сентябрь	10	3,8			
Октябрь	17	6,5			
Ноябрь	13	5,0			
Декабрь	21	8,0			

Примечание. В данных по месяцам отсутствуют сведения по 2 случаям, по дням недели – по 8 случаям.

давно вызывает интерес исследователей. Так, более века тому назад классик западной социологии Эмиль Дюркгейм заметил, что «весной лишают себя жизни чаще, чем осенью» [4]. К аналогичным выводам пришли позднее и некоторые российские исследователи [1, 10, 11]. В наших данных получена схожая закономерность – с марта по май наблюдается увеличение случаев самоубийств, что может быть связано с резким контрастом между состоянием внутреннего смятения суицидента и повышением социальной активности людей в это время (табл. 5). На снижение количества осенних суицидов, на наш взгляд, влияют подготовительные работы к зимовке и начало охотничьего сезона, а некоторый подъем в декабре и январе предположительно связан с употреблением алкоголя в период новогодних праздников.

Исследования по изучению связи суицидов с днем недели весьма противоречивы. Например, А.Ж. Кросова и соавт. [13] на основе анализа более 20 тыс. случаев суицидов выявили, что наибольший риск приходится на среду (24,6 %), Л. Bradvik [12] назвала таким днем воскресенье (31 %), М. Plöderl [14] показал, что риск совершения суицидов выше в начале недели и уменьшается к выходным. В наших исследованиях никакой выраженной закономерности не обнаружено. Время смерти указано в 131 случае (49,8 %), из них 39 случаев произошло с 6 ч до 12 ч, 47 – с 12 до 18; 26 – с 18 до 00; 19 – с 00 ч до 6 ч. Таким образом, большинство суицидов происходит в утреннее и дневное время.

Общеизвестно, что большинство суицидов связано с употреблением психоактивных веществ, но у значительной части умерших (42,9 % или 113 чел.) результаты анализа определения концентрации алкоголя в крови в документах не указали. Документально алкогольное опьянение на момент смерти подтверждено в 74 случаях (в т.ч. у 56 муж. и 18 жен.), отсутствие влияния алкоголя доказано в 76 (в т.ч. у 51 муж. и 25 жен.). О предполагаемой причине суицида ответы были получены по 83 людям, из которых в 43 случаях (51,8%) смерть связали с длительным депрессивным состоянием суицидента, в 25 (30,2) – с семейными ссорами (преимущественно на фоне злоупотребления алкоголем), в 10 (12,0) – с тяжелой болезнью (в основном онкозаболевания), в 4 (4,8) – с тяжелой жизненной ситуацией (смерть близких родственников, друзей), в 1 случае (1,2 %) – с шизофренией.

Заключение. Суицидальное поведение жителей Арктической зоны Якутии требует к себе особого внимания. Но, к сожалению, в небольших социальных работах по выявлению потенциальных суицидентов, коими стоит считать всех алкозависимых граждан или людей с психическими расстройствами, по ряду причин должным образом не производится. Например, наблюдается острая нехватка осмотров населения психиатрами-наркологами, что наглядно видно из данных государственной статистики, согласно которым первичная заболеваемость психическими расстройствами в АЗ РС(Я) за последние два десятилетия ниже, чем по РФ в среднем в 3-4 раза. Слабо ведется профилактическая работа, а документы о совершенных случаях суицидов зачастую заполняются некачественно. Поэтому необходимо создание реги-

онального суицидологического регистра и повышения уровня подготовки медицинского персонала для работы с пациентами, находящимися в группе риска.

На основе собранного материала мы можем утверждать, что первопричиной сверхсмертности от суицидов в АЗ РС(Я) следует считать не этнокультуральный, а социально-экономический фактор. В основную группу риска входят одинокие молодые бездетные мужчины трудоспособного возраста со средним общим или средним профессиональным образованием, злоупотребляющие алкоголем, зачастую безработные или числящиеся в различных бюджетных организациях. Но в то же время наличие у человека семьи и детей, в т.ч. несовершеннолетних, не является залогом того, что он откажется от необдуманного поступка – каж-

дый третий самоубийца состоял в браке, каждый четвертый – имел детей. То есть очевидно, что проблема суицидов носит комплексный характер, для решения которой, в первую очередь, необходима разработка эффективных программ профилактики, основу которой составляют данные научных исследований как медико-биологического, так и социально-экономического направлений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Анализ сезонных колебаний завершённых суицидов в Архангельской области в связи с геоклиматическими факторами / В.А. Розанов [и др.] // Суицидология. 2019. Т. 10, № 2(35). С. 82-91. DOI 10.32878/suiciderus.19-10-02(35)-82-91.
2. Analysis of seasonal variations of suicides in the Arhangelsk region in relation to geoclimatic factors. V.A. Rozanov [et. al]. Suicidology. 2019; 10 (2): 82-91.
3. Дуткин М.П. Распространённость самоубийств по районам Республики Саха (Якутия) // Девиантология. 2019. Т. 3, № 1. С. 46-51.
4. Dutkin M.P. The prevalence of suicide in districts of the republic of Sakha (Yakutia). Deviant Behavior (Russia). 2019; 3 (1): 46-51.
5. Дуткин М.П., Слепцов С.С., Слепцова С.С. Проблема суицидального поведения и синдрома алкогольной зависимости в Арктической зоне Республики Саха (Якутия) // Якутский медицинский журнал. 2024. № 1(85). С. 74-77. DOI 10.25789/YMJ.2024.85.19.
6. Dutkin M.P., Sleptsov S.S., Sleptsova S.S. The problem of suicidal behavior and alcohol dependence syndrome in the Arctic zone of the Republic Of Sakha (Yakutia). Yakut Medical Journal. 2024. No.1(85). P. 72-75.
7. Дюркгейм Э. Самоубийство: Социологический этюд [Электронный ресурс] / пер. А.Н. Ильинский; под ред. В.А. Базарова. М.: Юрайт, 2024. 316 с. URL: <https://urait.ru/bcode/541927> (дата обращения: 03.12.2024).
8. Durkheim E. Suicide: A Sociological Study [Electronic resource] / trans. A.N. Ilyinsky; edited by V.A. Bazarova. M.: Yurayt, 2024. 316 p.
9. Завершённые суициды: соотношение мужчин и женщин / М.С. Уманский [и др.] // Академич. журнал Западной Сибири. 2018. Т. 14, № 3(74). С. 76-77.
10. Suicides: the ratio of men and women // M.S. Uman'sky [et. al] / Academic journal of West Siberia. 2018. Vol. 14. No. 3(74). P. 76-77.
11. Коэффициент смертности от самоубийств (на 100 000 населения). Январь 2024 г. [Электронный ресурс] / Индикаторы // Всемирная организация здравоохранения: [сайт]. URL: <https://data.who.int/ru/indicators/i/F08B4FD/16BBF41> (дата обращения 01.01.2024 г.).
12. Suicide mortality rate (per 100 000 population). January 2024 [Electronic resource] / Indicators // World Health Organization <https://data.who.int/ru/indicators/i/F08B4FD/16BBF41> (access date:01.01.2024 g.).
13. Семенова Н. Б. Причины суицидального поведения у коренных народов Сибири: утрата ценностей патриархальной семьи // Суицидология. 2018. Т. 9. № 2(31). С. 3-15.
14. Semenova N.B. Reasons of suicidal behavior in native peoples of Siberia (Russia): the loss of the values of patriarchal family. Suicidology. 2018; 9 (2): 3-15.
15. Семенова Н.Б. Причины суицидального поведения у коренных народов Сибири: социально-экономические факторы риска // Суицидология. 2018. Т. 9. № 3(32). С. 30-40. DOI 10.32878/suiciderus.18-09-03(32)-30-41.
16. Semenova N.B. Causes of suicidal behavior in indigenous peoples of Siberia: socio-economic risk factors. Suicidology. 2018; 9 (3): 30-40. DOI 10.32878/suiciderus.18-09-03(32)-30-41.
17. Способы завершённых суицидов: сравнительный аспект / П.Б. Зотов [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2018. № 3(100). С. 62-66. DOI 10.26617/1810-3111-2018-3(100)-62-66.
18. Methods of suicides: a comparative aspect / P.B. Zotov [et. al] // Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2018. No. 3 (100). P. 62-66. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-3\(100\)-62-66](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-3(100)-62-66).
19. Чернобавский М.В. Медико-социальные аспекты сезонности смертности подростков от суицидов // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2012. Т. XIX, № 3. С. 24-26.
20. Chernobavsky M.V. Medical and social aspects of the seasonality of adolescent mortality from suicide // Scientific notes of St. Petersburg State Medical University acad. I.P. Pavlova. 2012. T. XIX. No. 3. pp. 24-26.
21. Шельгин К.В., Сумароков Ю.А., Малинская С.И. Смертность от самоубийств в Арктической зоне Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. 2018. № 1(59). С. 4. DOI: 10.21045/2071-5021-2018-59-1-4.
22. Shelygin K.V., Sumarokov Yu.A., Malyavskaya S.I. Suicide mortality in the Arctic zone of the Russian Federation // Social Aspects of Population Health. 2018. No. 1(59). pp. 4.
23. Bradvik L. The occurrence of suicide in severe depression related to the months of the year and the days of the week // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci. 2002. Vol. 252. P. 28-32. DOI: 10.1007/s004060200005.
24. Kposowa A. J., D'Auria E.S. Association of temporal factors and suicides in the United States, 2000–2004 // Social Psychiatry and Epidemiology. 2010. Vol. 45. P. 433-445. DOI: 10.1007/s00127-009-0082-9.
25. Plöderl M. Suicide risk over the course of the day, week, and life // Psychiatria Danubina. 2021. Vol. 33. No. 3. P. 438-445. DOI 10.24869/psyd.2021.438.

М.Ю. Стрекаловская

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ И ИМЕЮЩИХ ОНКОЛОГИЧЕСКУЮ ПАТОЛОГИЮ ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА ПРИ ВЫСОКОМ СОДЕРЖАНИИ ДОФАМИНА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ

В проведенном исследовании впервые установлено, что состояние иммунного статуса у жителей Европейского Севера, имеющих онкологическую патологию, по сравнению с практически здоровыми, при высоком содержании дофамина в периферической венозной крови имеет существенные отклонения. Повышение среднего содержания других исследуемых параметров было незначительное. Установлена частота повышенных концентраций остальных иммунологических показателей, которая была значительно выше у пациентов с онкологической патологией.

Ключевые слова: дофамин, иммунный статус, онкологическая патология, цитотоксические лимфоциты, трансферрин, IgE, аутоантитела к ДНК и РНК, к фосфолипидам (IgM, IgG)

СТРЕКАЛОВСКАЯ Марина Юрьевна – м.н.с., ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаврова Уральского отделения РАН, 163020, г. Архангельск, пр. Никольский, д.20 mary.nesterowa2010@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9944-7555>.

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.20

УДК 577.175.829:612.017.1:616-006

It has been established for the first time that the state of immune status in residents of the European North with a high dopamine content in peripheral venous blood has significant deviations in people with oncological pathology compared with practically healthy residents of the European North. The increase in the average content of the other parameters studied was insignificant. The frequency of elevated concentrations of other immunological parameters was established, which was significantly higher in patients with oncological pathology.

Keywords: dopamine, immune status, oncological pathology, cytotoxic lymphocytes, transferrin, IgE, autoantibodies to DNA and RNA, CIC, autoantibodies to phospholipids (IgM), autoantibodies to phospholipids (IgG)

Для цитирования: Стрекаловская М.Ю. Особенности состояния иммунного статуса у практически здоровых и имеющих онкологическую патологию жителей Европейского Севера при высоком содержании дофамина в периферической венозной крови. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 86-89. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.20>

Введение. Дофамин интересен с точки зрения науки тем, что выполняет различные функции в организме человека. Он не только помогает думать, двигаться, формировать чувства, делать выбор, но и способствует развитию некоторых болезней. Не исключено, что дофамин влияет на метаболизм раковых клеток и способствует их прогрессированию и росту, а блокирование рецепторов дофамина значительно замедляет рост опухолевых образований. Учёные из Медицинского центра Университета Вандербильта (США) выявили влияние дофамина на рост опухоли молочной железы. Исследования, проведенные на мышах, продемонстрировали, что ингибирование специфических рецепторов способствует подавлению развития опухолей. Данное открытие открывает новые возможности для разработки и реализации эффективных методов лечения онкологических заболеваний. В некоторых областях науки дофамин изучен недостаточно. Влияет ли выработка «стрессового дофамина» или какие-либо иные факторы, повышающие и ускоряющие развитие заболевания, как они влияют и изменяются ли при этом другие иммунологические показатели крови, предстояло выяснить. Вызывало значительный интерес установить повышенные концентрации дофамина и сравнить их с иммунными реакциями у практически здоровых и страдающих онкологической патологией жителей Европейского Севера при повышенном содержании дофамина в периферической венозной крови. Имеет место общеизвестный факт, что при злокачественных новообразованиях происходит нарушение иммунной защиты.

Дофамин является гормоном и нейромедиатором, который синтезируется из L-ДОФА. Вырабатывается этот гормон в нейронах головного мозга, расположенных в среднем и продолговатом мозге, и участвует в передаче нервных импульсов между клетками. Дофаминергическая система имеет чёткое зональное распределение до-

фаминовых нейронов. Синтезированный вне центральной нервной системы (надпочечники, почки и кишечник) дофамин не участвует в передаче нервных импульсов, но участвует в регуляции сердечно-сосудистой и других систем организма. До 90% дофамина секретируется в кишечнике [12, 16]. Воздействуя на перистальтику желудка и кишечника, замедляет её. Играет значительную роль в работе поджелудочной железы, снижая выработку инсулина её клетками (островки Лангерганса), в работе почек, ускоряя выведение натрия и мочи. Дофамин участвует в регуляции активности иммунной системы и оказывает значительное влияние на функцию иммунных клеток (снижает активность лимфоцитов). Многие иммунные клетки экспрессируют дофаминовые рецепторы и другие белки, связанные с дофамином, и это позволяет им активно реагировать на дофамин. Данный факт свидетельствует о возможности активного ответа этих клеток на воздействие дофамина и предполагает наличие значимой роли дофаминергической регуляции в поддержании нормальной функциональности иммунной системы. Концентрация дофамина, воздействию которой подвергаются клетки иммунной системы в различных анатомических областях, пока не ясна [14]. Так что, безусловно, дофамин как ключевой нейромедиатор играет огромную роль в работе многих систем организма и ключевую роль в ряде развития заболеваний, в том числе и раковых. Всё это говорит о том, что дофамин в иммунной системе играет не последнюю роль.

Цель – изучить особенности состояния иммунного статуса у практически здоровых и у имеющих онкологическую патологию жителей Европейского Севера при высоком содержании дофамина в периферической венозной крови.

Материалы и методы исследования. Проведено иммунологическое обследование 65 практически здоровых человек, проживающих в г. Ар-

хангельск, которые на момент обследования не имели в анамнезе острой и хронической патологии. В группу сравнения были включены 122 чел., имеющие в анамнезе онкологическую патологию желудочно-кишечного тракта различной локализации. Возраст обследованных – 41-70 лет. Обследование проведено в медицинской компании «Биолам», г. Архангельск. Изучен и проанализирован материал, полученный сотрудниками лабораторий Института физиологии природных адаптаций ФИЦ комплексного изучения Арктики УрО РАН им. акад. Н.П. Лавёрова на протяжении нескольких лет. Исследование проводилось в соответствии с положением Хельсинской декларации и одобрено этическим комитетом ФИЦ КИА им. Н.П. Лавёрова (протокол № 5 от 27.11.2020 г.). Обследование проводилось с письменного согласия респондентов.

Забор крови для исследования проводили в утренние часы (8-10 ч), натощак. Сыворотку крови отделяли от форменных элементов (эритроцитов) методом центрифугирования (отделение жидкой части крови от клеток с целью подготовки биоматериала для последующего проведения анализов).

Комплекс иммунологического исследования включал изучение гемограммы в мазках крови, окрашенных по методу Романовского-Гимзе. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови изучались концентрации дофамина («IBL» Hamburg, Германия). Оценивался уровень цитотоксических лимфоцитов (CD4+), трансферрина («Bender MedSystems», Германия), иммуноглобулина E (IgE) с помощью тест-набора «Biosource» (США), циркулирующего иммунного комплекса (ЦИК) с помощью тест-набора химической компании «Реакомплекс» (г. Чита). Изучалось содержание антител к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA), рибонуклеопротеиду (анти-RNP) («Bio-Rad», США) на анализаторах Multiscan MS («Labsystems», Финляндия) и Evolis (США) и антител к фосфолипид-

дам (IgM, IgG) с помощью диагностических наборов («Biosource», США).

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7.0 («StatSoft», США). Проведено определение границ нормального распределения показателей. Сравнение распределения данных с нормальными выполнялось при помощи критерия Шапиро–Уилка. Распределения результатов оказались сходны с нормальным, поэтому для описания данных производилось вычисление среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки среднего (m). Сравнение количественных значений между группами осуществлялось с использованием t -критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости t -критерия $p < 0,05-0,001$.

Результаты и обсуждение. Установлено изменение иммунологических параметров и состояния иммунного статуса как у практически здоровых людей, так и у людей, страдающих онкологической патологией желудочно-кишечного тракта различной локализации. А именно, повышение среднего содержания в крови дофамина, иммуноглобулина Е и трансферрина, как у практически здоровых людей, так и у страдающих онкологической патологией (табл. 1). Нейротрансмиттеры принимают участие во многих физиологических и патофизиологических функциях организма, в формиро-

вании иммунной, антиметастатической и противоопухолевой резистентности организма. Из литературных источников известно, что дисбаланс в системе возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров влияет на развитие и прогрессирование злокачественных опухолей [11]. Нейротрансмиттеры могут действовать как мощные регуляторы многих функций клеток по выработке факторов роста и факторов, которые способствуют метастазированию. Также они модулируют пролиферацию, миграцию и формирование и развитие новых сосудов в опухоли и, соответственно, нельзя исключить их участие в формировании и прогрессировании онкологических заболеваний [15]. Среднее содержание остальных иммунологических показателей незначительно превышало физиологические пределы. Иммуноглобулин Е (IgE) относится к классу иммуноглобулинов, который обнаруживается в крови в незначительных количествах, но это один из важнейших факторов иммунной системы. Реагирует первым на проникновение чужеродного антигена в организм. Обуславливает развитие аллергической реакции (I типа). Также участвует в ответной реакции при заражении паразитами, при этом происходит непосредственное взаимодействие с антигенами возбудителя. При онкологических заболеваниях повышается содержание реакинов. Не исключено, что иммунная реакция на комплекс антигенов опухоли сопровождается реакцией антителиобразо-

вания с повышением содержания сывороточных иммуноглобулинов и IgE в том числе [2]. Трансферрин – это белок плазмы крови, который осуществляет транспорт ионов железа. Участвует в обеспечении врожденного иммунитета. Известно, что при железодефицитной анемии уровень трансферрина в крови повышается [13]. Развитие анемии характерно для пациентов, имеющих онкологические заболевания [5]. Встречается анемия у 40-60%, страдающих злокачественными опухолями различной локализации. Снижение уровня гемоглобина у онкологических пациентов может быть обусловлено как использованием методов химиотерапии и лучевой терапии, оказывающих подавляющее действие на кроветворение, так и дефицитом железа, который может наблюдаться при хронической кровопотере, снижении всасывания железа и подавлении процесса образования эритроцитов, что характерно для онкологических пациентов [6]. При кровопотере, как известно, наблюдается дефицит железа, а трансферрин осуществляет транспорт ионов железа в организме. Таким образом, уровень трансферрина в крови может быть повышен.

Выявлена частота регистрации повышенных концентраций цитотоксических лимфоцитов, трансферрина, иммуноглобулина Е, циркулирующих иммунных комплексов, анти-dsDNA, анти-RNP и аутоантител к фосфолипидам в зависимости от повышенного содержания дофамина в перифери-

Таблица 1

Среднее содержание дофамина и иммунологических параметров в периферической венозной крови у практически здоровых и имеющих онкологическую патологию жителей Европейского Севера, $M \pm m$

Исследуемый параметр	Среднее содержание у практически здоровых людей, $n=65$, ($M \pm m$)	Среднее содержание у имеющих онкологическую патологию желудочно-кишечного тракта, $n=122$, ($M \pm m$)	Физиологические пределы
Дофамин, пг/мл	$33,1 \pm 3,93$	$133,66 \pm 8,2^{***}$	>30 пг/мл
Цитотоксические лимфоциты CD3+ CD8+, $\times 10^9$ клеток/л	$0,39 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,03^*$	0,2-0,4
Трансферрин, г/л	$3,09 \pm 0,17$	$5,06 \pm 0,15^{**}$	1,5-3,5
Иммуноглобулин Е (IgE), ед/мл	$53,34 \pm 7,21$	$119,89 \pm 35,77^{***}$	<100
ЦИК, г/л	$2,97 \pm 0,64$	$4,03 \pm 0,38^*$	$<2,0$
Анти-dsDNA, ед/мл	$53,95 \pm 7,47$	$68,0 \pm 13,66^*$	$<50,0$
Анти-RNP, ед/мл	$0,83 \pm 0,1$	$1,13 \pm 0,1^*$	$<1,0$
Антифосфолипиды IgM, ед/мл	$4,18 \pm 0,59$	$5,91 \pm 0,57^*$	$<10,0$
Антифосфолипиды IgG, ед/мл	$6,54 \pm 1,25$	$7,16 \pm 0,9^*$	$<10,0$

Примечание. В табл. 1-2 n -количество обследованных, $^{***}p < 0,001$, $^{**}p < 0,01$, $^*p < 0,05$.

Таблица 2

Частота регистрации повышенных концентраций дофамина и иммунологических параметров в периферической венозной крови у практически здоровых и имеющих онкологическую патологию жителей Европейского Севера, %

Исследуемый параметр	Частота регистрации повышенных концентраций у практически здоровых людей, n=65 %	Частота регистрации повышенных концентраций у людей, имеющих онкологическую патологию желудочно-кишечного тракта, n=122 %	Физиологические пределы
Дофамин, пг/мл	7,69±0,23	59,84±0,63***	>30 пг/мл
Цитотоксические лимфоциты CD3+ CD8+, ×10 ⁹ клеток/л	23,08±0,39	90,77±0,78***	0,2-0,4
Трансферрин, г/л	16,92±0,34	58,46±0,62***	1,5-3,5
Иммуноглобулин E (IgE), ед/мл	9,23±0,25	41,54±0,53***	<100
ЦИК, г/л	15,39±0,32	96,92±0,8***	<2,0
Анти-dsDNA, ед/мл	12,31±0,29	58,46±0,62***	<50,0
Анти-RNP, ед/мл	1,54±0,1	49,23±0,57***	<1,0
Антифосфолипиды IgM, ед/мл	4,62±0,18	12,31±0,29***	<10,0
Антифосфолипиды IgG, ед/мл	9,23±0,25	18,46±0,35***	<10,0

ческой венозной крови у практически здоровых людей и у людей, имеющих злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта различной локализации (табл. 2). Сравнение полученных данных проводилось с физиологическими пределами. Установлено увеличение частоты регистрации цитотоксических лимфоцитов, трансферрина, циркулирующих иммунных комплексов и *анти-RNP* в периферической крови у практически здоровых людей. Содержание остальных иммунологических показателей было незначительно повышено, но не превышало пределы физиологической нормы. У людей, страдающих онкологическими заболеваниями, установлена высокая частота повышенных концентраций всех исследуемых параметров.

Повышение концентрации цитотоксических лимфоцитов может наблюдаться при вирусных, бактериальных инфекциях, а также в период выздоровления после перенесённого тяжёлого инфекционного заболевания. Кроме этого, повышенное содержание цитотоксических лимфоцитов может наблюдаться и при онкологической патологии. Реакции на антиген, в форме отторжения трансплантата, клеточно-опосредованной цитотоксичности, а также на аутоантигены и опухоль включают лимфопрлиферацию, в результате этого происходит увеличение содержания активированных лимфоцитов (CD25+, CD71+, HLA), NK (CD16+, CD56+), Th (CD4+) и цитотоксических супрессоров (CD8+) [3]. Т-цитотоксические лимфоциты

вызывают лизис опухолевых клеток и спонтанный распад опухоли. Но существует мнение, что сами эти клетки не имеют отношения к реакциям цитотоксичности опухоли, напротив, они способны блокировать активированные специфические цитотоксические Т-клетки [10].

Циркулирующие иммунные комплексы – это соединения, которые образуются при встрече антител с антигенами в крови. Их роль заключается в связывании и обезвреживании чужеродных антигенов с последующим уничтожением из организма. Высокие концентрации ЦИК могут наблюдаться у практически здоровых людей [1]. Повышение ЦИК характерно также для аутоиммунных, инфекционных заболеваний и аллергических реакций III типа. Также повышение ЦИК характерно и для онкологической патологии [7]. Содержание ЦИК в сыворотке крови постоянно находится под контролем фагоцитоза мононуклеаров крови. Когда образование ЦИК выходит из-под контроля фагоцитов, в сыворотке крови наблюдается повышение содержания ЦИК и это придаёт им токсические свойства [8]. Из литературных источников известно, что при онкологических заболеваниях регистрируется высокая частота активности фагоцитов [4].

Известно, что концентрации аутоантител напрямую связаны с активностью воспаления и максимально выражены при осложнениях системного характера [9]. Практически всегда при злокачественных новообразованиях выявляются предельно высокие уров-

ни аутоантител, особенно к dsDNA. Не исключено, что главное влияние и предназначение повышенных концентраций антител к нуклеопротеидам состоит в разрушении клеток опухоли, т.к. на пролиферирующих клетках концентрации различных рецепторных структур, которые способны связывать антитела к аутоантигенам, значительно выше.

Антитела к фосфолипидам являются белками, которые производит организм в ответ на антигены фосфолипидов, присутствующих в клетках. Не исключено, что в развитии ряда заболеваний антитела к фосфолипидам IgM и IgG оказывают влияние на появление и развитие некоторых заболеваний. Относительно высокий уровень повышенных концентраций антифосфолипидов IgM и IgG обращает на себя внимание и не исключено, что этот процесс имеет несколько большее значение при онкологической патологии, т.к. наиболее чаще выявляется повышение антител к антигенам при других патологических состояниях.

Заключение. Состояние иммунного статуса у жителей Европейского Севера при высоком содержании дофамина в периферической венозной крови у людей, имеющих онкологическую патологию желудочно-кишечного тракта различной локализации, по сравнению с практически здоровыми жителями территорий Европейского Севера, имеет существенные отклонения. Так, у практически здоровых людей и у людей, имеющих онкологическую патологию, среднее содержание дофа-

мина составляет $33,1 \pm 3,93$ и $133,66 \pm 8$ соответственно, частота регистрации повышенных концентраций дофамина - соответственно $7,69 \pm 0,23\%$ и $59,84 \pm 0,63\%$. Среднее содержание в крови трансферрина и IgE у людей, имеющих онкологическую патологию, выше по сравнению с практически здоровыми людьми ($119,89 \pm 35,77$ и $53,34 \pm 7,21$ соответственно). Повышение среднего содержания других исследуемых параметров было незначительное. Установлена частота повышенных концентраций остальных иммунологических показателей, которая была значительно выше у пациентов с онкологической патологией. Таким образом, установлено появление иммунных реакций, т.е. взаимодействие иммунной системы с опухолью, представляющее баланс между процессами иммунной активации и иммунной супрессии и нарушение механизмов регуляции компонентов иммунной системы, возникающее у людей со злокачественными опухолями.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований по теме лаборатории экологической иммунологии Института физиологии природных адаптаций ФИЦКИА УрО РАН, № гос. регистрации 1024032000127-0-3.1.3.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Добродеева Л.К., Самодова А.В. Адгезивная активность лейкоцитов венозной периферической крови в условиях *in vitro* у больных злокачественными новообразованиями // Вопросы онкологии. 2023. Т. 69. № 4. С. 665-675. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-665-675.
2. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. С. 200.
3. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Interrelations in the immune system. Yekaterinburg: RIO UrO RAS, 2014. P. 200.
4. Добродеева Л.К., Патракеева В.П. Влияние миграционных и пролиферативных процессов лимфоцитов на состояние иммунного фона человека, проживающего в условиях высоких широт. Екатеринбург: УрОРАН, 2018. С. 203.
5. Добродеева Л.К., Патракеева В.П. The influence of migratory and proliferative processes of lymphocytes on the state of the immune background of a person living in high latitudes. Yekaterinburg: UrORAN, 2018. P. 203.
6. Добродеева Л.К., Патракеева В.П., Стрекаловская М.Ю. Иммунные реакции в зависимости от стадии онкологического заболевания // Якутский медицинский журнал. 2022. № 2 (78). С. 60-63.
7. Добродеева Л.К., Патракеева В.П., Стрекаловская М.Ю. Immune reactions depending on the stage of cancer. Yakut Medical Journal. 2022. No. 2 (78). P. 60-63.
8. Кузьменко Е.В. Механизмы развития анемии у онкологических больных // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». 2014. Т. 27 (66), № 3. С. 67-77.
9. Kuzmenko E.V. Mechanisms of anemia development in cancer patients. Scientific notes of V. I. Vernadsky Tauride National University. The series "Biology, chemistry". 2014. Volume 27 (66). No. 3. P. 67-77.
10. Мосеев С.В. Анемия при онкологических заболеваниях // Онкология. 2012. № 1 (1). С. 77-82.
11. Moseev S. V. Anemia in oncological diseases. Oncology. 2012. No. 1 (1). P. 77-82.
12. Неродо Г.А., Златник Е.Ю., Неродо Е.А., Загора Г.И. Состояние иммунной системы как прогностический фактор у больных раком вульвы // Международный журнал экспериментальной онкологии. 2013. № 11 (часть 1). С. 42-45.
13. Nerodo G.A., Zlatnik E.Yu., Nerodo E.A., Zakora G.I. The state of the immune system as a prognostic factor in patients with vulvar cancer. International Journal of Experimental Education. 2013. No. 11 (part 1). P. 42-45.
14. Сухоруков Ю.В., Сведенцов Е.П., Докшина И.А. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и параметры естественного иммунитета при онкологическом выздоровлении больных острым лейкозом // Вятский медицинский вестник. 2007. № 4. С. 69-70.
15. Sukhorukov Yu.V., Svedentsov E.P., Dokshina I.A. Circulating immune complexes (CEC) and parameters of natural immunity in oncological recovery of patients with acute leukemia. Vyatka Medical Bulletin. 2007. No. 4. P. 69-70.
16. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА. 2002. С. 266.
17. Yunkorov V.I., Grigoriev S.G. Mathematical and statistical processing of medical research data. St. Petersburg: VMedA. 2002. P. 266.
18. Chen M.-L., Pittet M.J., Gorelik L. Regulatory T cells suppress tumor-specific CD8 T cell cytotoxicity through TGF- β signals *in vivo* // PNAS, 2005. V. 102, No. 2. P. 419-425.
19. Li, S. Role of the nervous system in cancer metastasis (Review) / S. Li, Y. Sun, D. Gao // Oncology Letters. 2013. Vol. 5. P. 1101-1111.
20. Liu CZ, Zhu JX. Источник, метаболизм и функция дофамина в пищеварительном тракте. 2020 г. № 72 (3) С. 336-346.
21. Liu CZ, Zhu JX. The source, metabolism and function of dopamine in the digestive tract. 2020 No. 72 (3) pp. 336-346.
22. Macedo M.F., de Sousa M. Transferrin and the transferrin receptor: of magic bullets and other concerns (англ.) // Inflammation & Allergy Drug Targets: journal. 2008. March. Vol. 7. No. 1. P. 41-52. PMID 18473900.
23. Matt S.M., Gaskill P. J. Where is dopamine located and how do immune cells see it?: Dopamine regulation of immune cell functions in normal and disease conditions. Neuroimmune pharmacology. 2020. No.15 (1). P. 114-164. DOI: 10.1007/s11481-019-09851-4.
24. Moreno-Smith, S.K. Lutgendorf, A.K. Sood // Future Oncol. 2010. Vol.6, No. 12. P.1863-1881.
25. Xue. R., Zhang H., Pan J. [et al.] Peripheral Dopamine Controlled by Gut Microbes Inhibits Invariant Natural Killer T Cell-Mediated Hepatitis. Front. Immunol. 2018; 9: 2398.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.21

УДК 618.19-006.03

Н.Б. Пилькевич, Р.Р. Хабибуллин, В.А. Марковская,
О.В. Яворская, А.П. Смирнова**РАДИАЛЬНЫЙ РУБЕЦ МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ КАК МАСКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННО-
ГО НОВООБРАЗОВАНИЯ**

С целью изучения радиального рубца как маски злокачественного новообразования проведен анализ литературы. Выявлено, что сложность диагностики радиального рубца вызвана его морфологическим сходством со злокачественным новообразованием и сопутствующими внутрипротоковыми эпителиальными пролиферациями. Для исключения злокачественного новообразования и внутрипротоковых пролифераций используют иммуногистохимическую визуализацию неповрежденного слоя миоэпителиальных клеток, а также клеточную гетерогенность внутрипротоковых пролифератов с помощью таких маркеров, как p63, базальные цитокератины, гладкомышечный актин, базальные цитокератины и рецептор эстрогена. Установлено, что в случае сочетания радиального рубца с атипией или другими поражениями молочной железы высокого риска повышается вероятность его трансформации в злокачественные поражения молочной железы.

Ключевые слова: радиальный рубец, молочная железа, лучевое склерозирующее поражение, поражения В3, протоковая карцинома in situ

In order to study the radial scar as a mask of malignancy, a literature review was conducted. It was found that the difficulty in diagnosing the radial scar is due to its morphological similarity to a malignancy and associated intraductal epithelial proliferations. To exclude a malignancy and intraductal proliferations, immunohistochemical visualization of the intact myoepithelial cell layer is used, as well as cellular heterogeneity of intraductal proliferations using markers such as p63, basal cytokeratins, smooth muscle actin, basal cytokeratins, and estrogen receptor. It was found that in the case of a combination of a radial scar with atypia or other high-risk lesions of the mammary gland, the likelihood of its transformation into malignant lesions of the mammary gland increases.

Keywords: radial scar, breast, radiation sclerosing lesion, B3 lesions, ductal carcinoma in situ

Для цитирования: Пилькевич Н.Б., Хабибуллин Р.Р., Марковская В.А., Яворская О.В., Смирнова А.П. Радиальный рубец молочной железы как маска злокачественного новообразования. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 90-93. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.21>

Радиальный рубец является частью группы поражений молочной железы [16] с неопределенным злокачественным поведением [3], также известных как поражения высокого риска или В3 [9] с пограничным и переменным гистологическим спектром, риском ассоциированного злокачественного новообразования [7, 9, 15], и составляющих от 5 до 12% первоначальных результатов биопсии [27, 28].

Белгородский гос. национальн. исслед. ун-т, Медицинский ин-т, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85: **ПИЛЬКЕВИЧ Наталья Борисовна** – д.м.н., проф., pilkevich@bsuedu.ru, ORCID: 0000-0001-7260-4629, SPIN: 5422-3042, ответств. за переписку, **ХАБИБУЛЛИН Руслан Равильевич** – ст. препод.; зав. патологоанатомич. отд. иммуногистохимии, Белгородское патологоанатомическое бюро, habibullin@bsuedu.ru, ORCID: 0000-0002-0887-2378, SPIN-код: 7749-7322, **МАРКОВСКАЯ Вера Александровна** – к.б.н., зав. кафедрой, markovskaya@bsuedu.ru, ORCID: 0000-0003-4410-9318, **ЯВОРСКАЯ Ольга Владимировна** – препод. медицинского колледжа Медицинского ин-та, yavorskaya@bsuedu.ru, ORCID: 0009-0003-3288-9289, **СМИРНОВА Анастасия Павловна** – студентка, 1330007@bsuedu.ru, ORCID: 0009-0001-3087-0037.

Наиболее часто используемой во всем мире классификацией поражений молочной железы является В-классификация [28, 29], введенная в 1999 г. совместной группой из 23 европейских патологов для оценки результатов пункционной биопсии молочной железы [14].

На 3-й Международной консенсусной конференции в 2022 г. обсуждались шесть наиболее актуальных поражений В3: доброкачественные, но с неопределенным биологическим потенциалом [7], атипичная протоковая гиперплазия, плоская эпителиальная атипия, классическая лобулярная неоплазия, радиальный рубец, папиллярные поражения без атипии и филоидные опухоли [29]. Эту группу поражений молочной железы сложно классифицировать гистологически [3] и они считаются необязательными предшественниками злокачественного новообразования [9, 30]. В свою очередь, частота поражений В3 с общим риском злокачественного развития варьирует от 9,9% до 35,1% [7, 10, 14].

Основной проблемой при поражениях В3 является возможность недооценивания злокачественности поражения [27, 33]. По данным исследования

Chou R и соавт. [14], общий показатель перехода к злокачественности поражения В3 составил 26,4%, что согласуется с данными других авторов. По мнению Richter-Ehrenstein С. и соавт. [10], примерно треть пункционных биопсий, выявленных при скрининге поражений молочной железы и классифицированных как В3, являются предраковыми или злокачественными после удаления.

Диагностика радиального рубца является проблемной из-за его морфологического сходства со злокачественным новообразованием и затрудняет дифференциальную диагностику из-за его связи с другими пролиферативными поражениями.

Решающее значение для дифференцирования радиального рубца от инвазивных карцином и сопутствующих внутрипротоковых эпителиальных пролифераций имеет иммуногистохимия с визуализацией неповрежденного слоя миоэпителиальных клеток [33].

Прогноз перерождения радиального рубца в злокачественное новообразование зависит от наличия или отсутствия сопутствующей атипии. Если при гистологическом анализе атипия отсутствует, вероятность развития зло-

качественного новообразования повышается при больших размерах патологического очага, наличия кальцификатов и пожилого возраста [16, 21, 25].

Цель исследования - анализ публикаций, посвященных изучению радиального рубца молочной железы как маски злокачественного новообразования.

В данном обзоре мы рассмотрели литературные источники, посвященные изучению радиального рубца молочной железы. Комплексный поиск проводился в электронных базах данных PubMed, Web of Science, Google Scholar за 2009-2024 гг. Ключевые слова для поиска включали: радиальный рубец (radial scar), молочная железа (mammary gland), лучевое склерозирующее поражение (radiation sclerosing lesion), поражения ВЗ (B3 lesions), протоковая карцинома *in situ* (ductal carcinoma *in situ*).

Продолжительность исследований в анализируемых публикациях составляла от 4 до 20 лет, а количество подтвержденных биопсией радиальных рубцов - 1801.

Также на базе ОГБУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро» было проведено собственное исследование с использованием микроскопического метода. Материал в течение 24 ч фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине, затем он прошел гистологическую подготовку в гистопроцессоре замкнутого типа Thermo Scientific Excelsior AS (последовательные дегидратация, обезжиривание и пропитка ткани парафином). С изготовленных парафиновых блоков с помощью полуавтоматического ротационного микротомы Thermo Scientific HM340e были изготовлены срезы толщиной 4 мкм. Окраску срезов проводили гематоксилин-эозином. Для иммуногистохимического исследования использовали антитела производства компании «Cell Marque» (США) Chromogranin (клон LK2H10), Cytokeratin 20 (Ks20.8), Cytokeratin cocktail (AE1/AE3), Synaptophysin (MRQ-40), TTF-1 (86763/1) и Ki-67 (30-9) фирмы «Ventana» (США). Для получения изображений применяли сканер Hamamatsu naposzoomer s60.

Радиальный рубец (РР) - доброкачественное поражение молочной железы, состоящее из центрального фиброэластозного стромального ядра, имитирующего рубец, с отходящими протоками, долями различной степени пролиферативных и кистозных изменений, расположенных в звездчатой конфигурации [17] и очагом размером

менее 10 мм [9]. По данным исследований Kraft E. и соавт. [18], средний размер поражения составил 6,0 мм (диапазон 2-39). В исследованиях Turkyilmaz Z. и соавт. [4] и Fenoglio и соавт. [5] средний размер РР составил 1,08 см (0,2-3). Аналогичные результаты были получены Grabenstetter A. и соавт. [19] - 9 мм (диапазон 2-41). При размерах более 10 мм поражение, проявляющее такие же признаки, как и РР, называется комплексным склерозирующим поражением и встречается с частотой от 0,6 до 3,7% [17], хотя оно часто используется для описания более крупных и неорганизованных поражений и эти термины часто используются как взаимозаменяемые [29]. Как правило, комплексное склерозирующее поражение включает в себя множественные образцы эпителиальных пролифераций, такие как склерозирующий аденоз, склерозирующие папилломы, обычная протоковая гиперплазия и кисты [22].

Независимо от размера и поверхности молочной железы РР клинически скрыты и не пальпируются [9, 17]. Turkyilmaz Z. и соавт. [4] объясняют пальпируемость поражений молочной железы сочетанием РР с другими доброкачественными поражениями молочной железы, такими как фиброаденомы и папилломы.

Данная патология обычно встречается у женщин в пременопаузе, редко до 40 лет и после 60 лет [4, 26]. Этиология РР остается неясной, хотя было предложено несколько теорий. Так, Trombadori CML. и соавт. [17] предположили, что РР может начаться как реакция на неизвестную травму, которая заживает с очаговыми участками фиброза и эластоэла, сокращающимися в центре и образующими характерный звездчатый вид. Патогенез также неизвестен: возможные причины включают локализованную воспалительную реакцию и хроническую ишемию с последующим медленным инфарктом [5, 6, 9, 17], предшествующие травмы и хирургические операции могут иметь большое значение в патогенезе РР [21].

РР могут быть одиночными, множественными или проявляться скоплениями [5]. По данным Bao JJ. и соавт. [1], зарегистрированная частота РР, выявленная на скрининговых маммограммах, составляет 0,3-0,9 на 1000 обследованных женщин, что согласуется с данными исследований Yip и соавт. [11, 22] - 0,03%-0,8% результатов биопсии молочной железы.

Впервые радиальный рубец как

«склерозирующую папиллярную пролиферацию» описали Fenoglio C. и Lattes R. в 1974 г. [5]. В свою очередь, в 1975 г. Hamperl H. [8] описал РР или рубцовую облитерирующую мастопатию и предложил термин «лучевое рубцевание или рубец».

Микроскопическое (гистологическое) описание. Центральная склеротическая зона, имитирующая рубец [9, 17, 25], связана с фиброэластотическим изменением [23], окружена эластичными волокнами [9], состоит из фиброза и эластоэла с протоками и долями, расходящимися наружу между полосами склеротической ткани, что свидетельствует об облитерирующей мастопатии [9], сопровождающейся периферическими кистами, периферическими пролиферативными поражениями и кальцинатами [33]. Центральная рубцовая область [9] часто содержит небольшие захваченные облитерированные протоки [9, 17], состоящие из двойного эпителиального и миоэпителиального рядов [5] и морфологически похожие на инвазивную карциному [31], что затрудняет постановку диагноза [4]. Особенно из-за кремово-желтого эластичного центра, являющегося общим для обоих, и фиброэластической области с захваченными протоками [4, 5].

Таким образом, РР представляет собой проблему из-за его морфологического сходства со злокачественным новообразованием и затрудняет дифференциальную диагностику из-за его связи с другими пролиферативными поражениями [17]. Наше исследование подтверждает мнение авторов, что при РР протоки молочной железы неправильной формы, с выраженной клеточной пролиферацией, внутрипротоковой гиперплазией и метаплазией (рис. 1, а-в).

Решающее значение для дифференцирования РР от инвазивных карцином и сопутствующих внутрипротоковых эпителиальных пролифераций имеет иммуногистохимия [33]. Для этого используют иммуногистохимическую визуализацию неповрежденного слоя миоэпителиальных клеток [1] с помощью различных маркеров (в том числе p63, базальных цитокератинов) и уточнение внутрипротоковых/внутриацинарных пролифераций с помощью базальных цитокератинов и рецептора эстрогена [30, 33]. Наше иммуногистохимическое исследование подтверждает мнение авторов (рис. 2, а-г).

На маммографических снимках радиальные рубцы имеют заостренный контур с полупрозрачным центром и

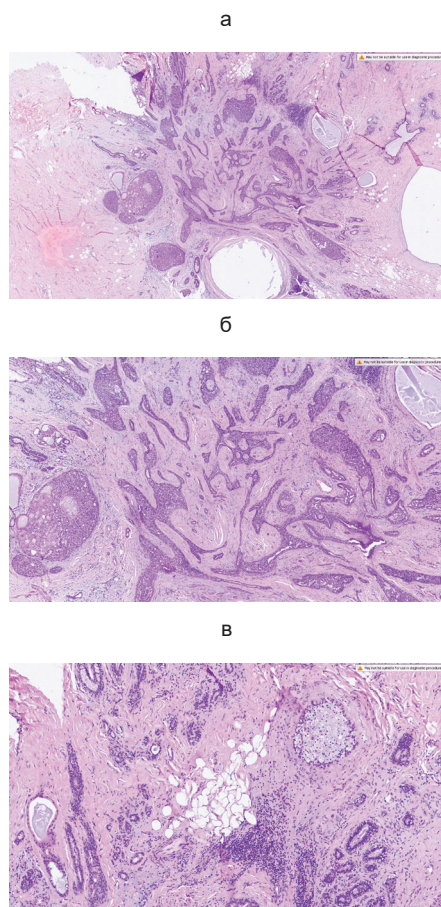


Рис. 1. Пациентка, 21 год.

а - в препарате ткань молочной железы с наличием патологического очага в виде центрального выраженного склероза стромы, участков перидуктального рубцового фиброза, единичных тубулярных структур, а также преимущественно радиально ориентированных, деформированных за счёт фиброза протоков с типичной внутрипротоковой гиперплазией и очаговой апокрينو-вой метаплазией;

б - в просветах протоков выраженная клеточная пролиферация, формирующая типичную протоковую гиперплазию, протоки неправильной формы, имитируют инвазивный злокачественный опухолевый рост;

в - очаги выраженной хронической воспалительной инфильтрации, скопления ксантомных клеток в просвете протоков; (увеличение а х25, б х50, в х100, окраска: гематоксилин-эозин)

могут выглядеть как архитектурное искажение, которое может быть связано с микрокальцификациями [23, 24, 32]. Так, Fenoglio и соавт. [5] на маммограммах обнаружили микрокальцификацию в 51,3% случаев, а остроконечное поражение в 43,2%.

Стоит отметить, что атипия или другие поражения молочной железы высокого риска, обнаруженные в сочетании с РР, являются серьезными факторами риска злокачественного новообразо-

вания с частотой увеличения, определяемой как скорость трансформации в злокачественные или другие поражения молочной железы высокого риска, которая варьирует в пределах 0-20% [2, 12, 14, 20]. В свою очередь, по данным Phantana-Angkool и соавт. [23], показатели перерождения радиального рубца в злокачественное новообразование при окончательной патологии варьируются от 0 до 40%, что согласуется с результатами исследований Yap и соавт. [22].

В ходе своего исследования Rakha и соавт. [13] установили, что у пациентов с РР, ассоциированным с атипией, он в 69,43% случаев был связан с атипичной протоковой гиперплазией, тогда как лобулярная неоплазия наблюдалась в 21,66%.

Yap и соавт. [11], напротив, установили, что у большинства 80,1% (117 из 146) всех РР не было сопутствующей атипии или злокачественности и только у 19,9% (29 из 146) сопутствующая атипия была выявлена при первичной биопсии. В результате исследования они сделали вывод, что частота увеличения злокачественности РР без атипии низкая и составляет 0,9% (1 из 117 [95% ДИ: 0,02, 4,7]), а с сопутствующей атипией - 14% (4 из 29).

Turkyilmaz и соавт. [4], изучая связь между количеством РР и атипией, количеством РР и возрастом пациентки, таковой не обнаружили, также не было связи между размером РР и атипией. В их исследовании наиболее распространенным поражением, сопровождающим РР, был склерозирующий аденоз (39,1%), что согласуется с результатами Fenoglio и соавт. [5].

Следует отметить, что прогноз РР зависит от наличия сопутствующей атипии. Риск последующего рака молочной железы, связанного с РР, выявленным при патологии с атипией и без нее, колеблется от 1,1-3,0 до 2,8-6,7% соответственно. Если при гистологическом анализе атипия отсутствует, вероятность злокачественного развития повышается при больших размерах (> 10 мм), кальцификатах и пожилом возрасте [9, 16, 21, 25].

Заключение. По результатам проведенного анализа установлено, что радиальный рубец является частью группы поражений молочной железы с неопределенным злокачественным поведением. Диагностика радиального рубца из-за его морфологического сходства со злокачественным новообразованием проблемная и затрудняет дифференциальную диагностику из-за его связи с другими пролиферативны-

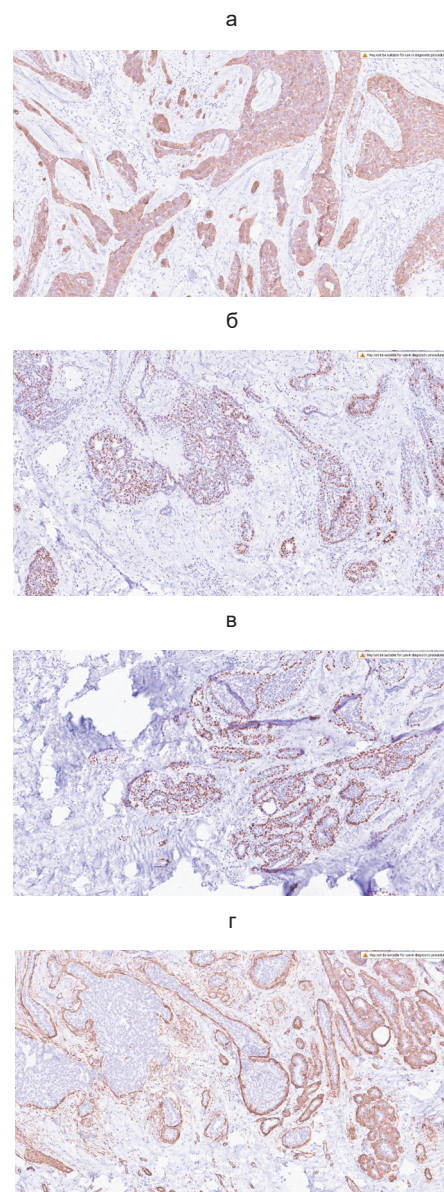


Рис. 2. Пациентка, 21 год.

а - клетки внутрипротоковых пролифератов диффузно окрашены (окраска: цитокератин 5);

б - антитело к рецепторам эстрогенов неравномерно окрашивает ядра клеток внутрипротоковых пролифератов (окраска: estrogen receptor);

в - Р63 окрашивает ядра сохранного слоя миоэпителия протоков (окраска: р63).

г - гладкомышечный актин окрашивает сохраненный слой клеток миоэпителия протоков (окраска: SMA), (увеличение а, б, в, г х100)

ми поражениями. Для исключения злокачественного новообразования, когда нет сопутствующей атипии и рентгенологические и гистологические данные совпадают, решающее значение имеет иммуногистохимия, что мы подтвердили своими исследованиями.

Пациентки с радиальным рубцом с атипией имеют более высокий риск его

перехода в злокачественное образование. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, у каких пациенток можно безопасно избежать удаления лучевого рубца.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Bao JJ., Jaskowiak NT. Clinical management of radial scar without atypia diagnosed on core needle biopsy // *Ann Breast Surg* 2021; Vol. 5. P. 6. doi: 10.21037/abs-20-85
2. Darras C., Uchida M. Upgrade risk of image-targeted radial scar and complex sclerosing lesions diagnosed at needle-guided biopsy: a retrospective study // *Eur Radiol*. 2023. Vol. 33. P. 8399-8406. doi:10.1007/s00330-023-09877-6
3. European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO / IT. Rubio [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. 2024. Vol. 50. P. 107292 doi: 10.1016/j.ejso.2023.107292
4. Evaluation of Benign Breast Diseases With or Without Atypical Epithelial Hyperplasia Accompanying Radial Scars / Z. Turkyilmaz [et al.] // *Eur J Breast Health*. 2023. Vol. 19. No 2. P. 166-171. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2023.2022-10-4
5. Fenoglio C., Lattes R. Sclerosing papillary proliferations in the female breast. A benign lesion often mistaken for carcinoma. *Cancer*. 1974. [et al.] // Vol. 33. No 3. P. 691-700. doi: 10.1002/1097-0142(197403)33:3<691::aid-cnrcr2820330313>3.0.co;2-l.
6. Ferre R., Kuzmiak CM. Radial Scar: What the Radiologist Needs to Know at the End of 2021 // *Arch Breast Cancer*. 2022. Vol. 9. No. 1. P. 4-9 doi:10.32768/abc.2022914-9
7. First International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions) / C.J. Rageth [et al.] // *Breast Cancer Res Treat*. 2016. Vol. 159 No 2. P. 203-13. doi: 10.1007/s10549-016-3935-4
8. Hamperl H. Strahlige Narben und obliterierende Mastopathie Beiträge zur pathologischen Histologie der Mamma // *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1975. Vol. 369. No 1. P. 55-68. doi: 10.1007/BF00432461
9. High-risk lesions of the breast: concurrent diagnostic tools and management recommendations / F. Catanzariti [et al.] // *Insights Imaging*. 2021. Vol. 12. No 1. P. 63. doi: 10.1186/s13244-021-01005-6
10. Lesions of "uncertain malignant potential" in the breast (B3) identified with mammography screening / C. Richter-Ehrenstein [et al.] // *BMC Cancer*. 2018. Vol. 18. No 1. P. 829. doi: 10.1186/s12885-018-4742-6
11. Malignancy Upgrade Rates of Radial Sclerosing Lesions at Breast Cancer Screening. / P. Yan [et al.] // *Radiol Imaging Cancer*. 2021. Vol. 3. No 6. P. 210036. doi: 10.1148/rycan.2021210036.
12. Mooney KL., Bassett LW., Apple SK. Upgrade rates of high-risk breast lesions diagnosed on core needle biopsy: a single-institution experience and literature review // *Mod Pathol*. 2016. Vol. 29. No 12. P. 1471-1484. doi: 10.1038/modpathol.2016.127
13. Outcome of radial scar/complex sclerosing lesion associated with epithelial proliferations with atypia diagnosed on breast core biopsy: results from a multicentric UK-based study / E. Rakha [et al.] // *J Clin Pathol*. 2019. Vol. 72. No 12. P. 800-804. doi: 10.1136/jclinpath-2019-205764.
14. Outcomes of atypical (B3) core biopsy lesions diagnosed across BreastScreen NSW / R. Chou [et al.] // *Australia. Breast*. 2024. Vol. 29. No 75. P. 103720. doi: 10.1016/j.breast.2024.103720
15. Positive predictive value for malignancy of uncertain malignant potential (B3) breast lesions diagnosed on vacuum-assisted biopsy (VAB): is surgical excision still recommended? / M. Lucioni [et al.] // *Eur Radiol*. 2021. Vol. 31. No 2. P. 920-927. doi: 10.1007/s00330-020-07161-5.
16. Radial scars and complex sclerosing lesions on core needle biopsy of the breast: upgrade rates and long-term outcomes / EM. Quinn [et al.] // *Breast Cancer Res Treat*. 2020. Vol. 183. No 3. P. 677-682. doi: 10.1007/s10549-020-05806-z
17. Radial Scar: a management dilemma / CML. Trombadori [et al.] // *Radiol Med*. 2021. Vol. 126. No 6. P. 774-785. doi: 10.1007/s11547-021-01344-w
18. Radial Scars and Complex Sclerosing Lesions of the Breast: Prevalence of Malignancy and Natural History Under Active Surveillance / E. Kraft [et al.] // *Ann Surg Oncol*. 2021. Vol. 28. No 9. P. 5149-5155. doi: 10.1245/s10434-021-09713-5.
19. Radial sclerosing lesions found on core needle biopsy: excision can be safely avoided / A. Grabenstetter [et al.] // *Histopathology*. 2024. Vol. 85. No 3. P. 397-404. doi: 10.1111/his.15233.
20. Radial Scars Without Atypia Diagnosed at Percutaneous Core Needle Breast Biopsy: Support for Imaging Surveillance / DS. Polat [et al.] // *Eur J Breast Health*. 2023. Vol. 19. No 1. P. 76-84. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2022.2022-9-3
21. Radial scars/complex sclerosing lesions of the breast: radiologic and clinicopathologic correlation / S. Ha [et al.] // *BMC Med Imaging*. 2018. Vol. 18. P. 39. doi.org/10.1186/s12880-018-0279-z
22. Radial Sclerosing Lesion (Radial Scar): Radiologic-Pathologic Correlation / P. Yan [et al.] // *J Breast Imaging*. 2024. Vol.6. No 6. P. 646-657. doi: 10.1093/jbi/wbae046
23. Rate of radial scars by core biopsy and upgrading to malignancy or high-risk lesions before and after introduction of digital breast tomosynthesis / A. Phantana-Angkool [et al.] // *Breast Cancer Res Treat*. 2019. Vol. 173. No 1. P. 23-29. doi: 10.1007/s10549-018-4973-x.
24. Reducing indications for radial scar surgical excision in Slovenian breast cancer screening program / G. Gašljevič [et al.] // *Ann Diagn Pathol*. 2020. Vol. 45. P. 151438. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2019.151438.
25. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions) / C.J. Rageth [et al.] // *Breast Cancer Res Treat*. 2019. Vol. 174. No 2. P. 279-296. doi: 10.1007/s10549-018-05071-1
26. The effect of delay of excisional biopsy on upstage rate for atypical ductal hyperplasia, flat epithelial atypia, intraductal papilloma, and radial scar / J. Casaubon [et al.] // *Breast Cancer Res Treat*. 2022. Vol. 196. No 3. P. 527-534. doi: 10.1007/s10549-022-06745-7.
27. The positive predictive value of vacuum assisted biopsy (VAB) in predicting final histological diagnosis for breast lesions of uncertain malignancy (B3 lesions): A systematic re-view & meta-analysis / C. Cullinane [et al.] // *Eur J Surg Oncol*. 2022. Vol. 48. No 7. P. 1464-1474. doi: 10.1016/j.ejso.2022.04.005.
28. The Upgrade Risk of B3 Lesions to (Pre) Invasive Breast Cancer After Diagnosis on Core Needle or Vacuum Assisted Biopsy, A Belgian National Cohort Study / N. Willers [et al.] // *Clin Breast Cancer*. 2023. Vol. 23. No 4. P. 273-280. doi: 10.1016/j.clbc.2023.03.006
29. Third International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions) / C. Elfgen [et al.] // *Virchows Arch*. 2023. Vol. 483. No 1. P. 5-20. doi: 10.1007/s00428-023-03566-x
30. Upgrade rate to malignancy of uncertain malignant potential breast lesions (B3 lesions) diagnosed on vacuum-assisted biopsy (VAB) in screen detected microcalcifications: Analysis of 366 cases from a single institution / S. Bianchi [et al.] // *Eur J Radiol*. 2024. Vol. 170. P. 111258. doi: 10.1016/j.ejrad.2023.
31. Upstage Rate of Complex Sclerosing Lesions/Radial Scars / VM. Jones [et al.] // *Am Surg*. 2022. Vol. 88. No 5. P. 964-967. doi: 10.1177/00031348211056282.
32. Upstage rate of radial scar/complex sclerosing lesion identified on core needle biopsy / RQ. Liu [et al.] // *Am J Surg*. 2021. Vol. 221. No 6. P. 1177-1181. doi: 10.1016/j.amjsurg.2021.03.029.
33. Varga Z, Sinn P, Lebeau A. B3-Läsionen der Mamma: Histologische, klinische und epidemiologische Aspekte : Update [B3 lesions of the breast: histological, clinical, and epidemiological aspects: Update] // *Pathologie (Heidelb)*. 2023. Vol. 44. No 1. P. 5-16. doi: 10.1007/s00292-022-01180-3.

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.22

УДК 617.58:004.94

3.3. Юнусова, А.С. Саидов, М.А. Саидова, А.Р. Атаев

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ 3D-ПЕЧАТИ ДЛЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ПЛАНИРОВАНИЯ И ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ: КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Обзор посвящен современным достижениям в использовании 3D-печати для создания моделей, имплантатов и инструментов, которые адаптируются под индивидуальные анатомические особенности пациента. Преимущества 3D-печати включают в себя повышение точности хирургических вмешательств и снижение операционных рисков за счет персонализированных решений. Вместе с тем обзор освещает ключевые препятствия на пути внедрения технологии в клиническую практику, такие как высокие затраты и необходимость стандартизации процессов. Несмотря на эти вызовы, 3D-печать обладает значительным потенциалом для трансформации медицинских подходов и методов обучения, что открывает перспективы создания более эффективных и персонализированных терапевтических методик в области ортопедии и травматологии.

Ключевые слова: ортопедическая хирургия, 3D-печать, травматология, имплантаты, 3D-моделирование, хирургические инструменты.

This review focuses on modern advances in the use of 3D printing to create models, implants, and instruments that adapt to the individual anatomical characteristics of the patient. The benefits of 3D printing include improving the accuracy of surgical procedures and reducing operational risks through personalized solutions. At the same time, the review highlights key obstacles to the introduction of technology into clinical practice, such as high costs and the need for standardization of processes. Despite these challenges, 3D printing has significant potential to transform medical approaches and teaching methods, which opens up prospects for creating more effective and personalized therapeutic techniques in the field of orthopedics and traumatology.

Keywords: orthopedic surgery, 3D printing, traumatology, implants, 3D modeling, surgical instruments.

Для цитирования: Юнусова 3.3., Саидов А.С., Саидова М.А., Атаев А.Р. Использование 3D-печати для предоперационного планирования и индивидуализации лечения в травматологии и ортопедии: концептуальная эволюция и перспективы развития. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 94-102. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.22>

Введение. Трехмерная (3D) печать, также известная как аддитивное производство или быстрое прототипирование, существует уже несколько десятилетий и признана эффективным методом изготовления ортопедических инструментов и имплантатов [35, 53, 63]. В последние годы интерес к 3D-печати в области ортопедии вновь вырос, что связано с сокращением издержек, увеличением доступности 3D-принтеров, материалов для печати и программного обеспечения, а также с желанием предоставлять более персонализированное лечение паци-

ентам. Это развитие привело к появлению концепции «локальной печати», или «печати на месте оказания медицинской помощи» (PPC). Независимо от того, кто производит устройства, традиционные компании или PPC, преимущества 3D-печати очевидны [16, 31, 36, 46].

Данная технология позволяет разрабатывать инструкции и хирургические инструменты, адаптированные к особенностям каждой отдельной анатомической модели, что даёт возможность выполнять объемные и точные 3D-измерения [38]. Индивидуализированные инструменты помогают хирургам моделировать операции, точно измерять необходимые корректировки в остеотомии, планировать исправление переломов, рассчитывать объем требуемых аллотрансплантатов и применять эту технологию во многих других областях [25].

Цель данного обзора – представить подход к пониманию этой технологии и её ключевых принципов.

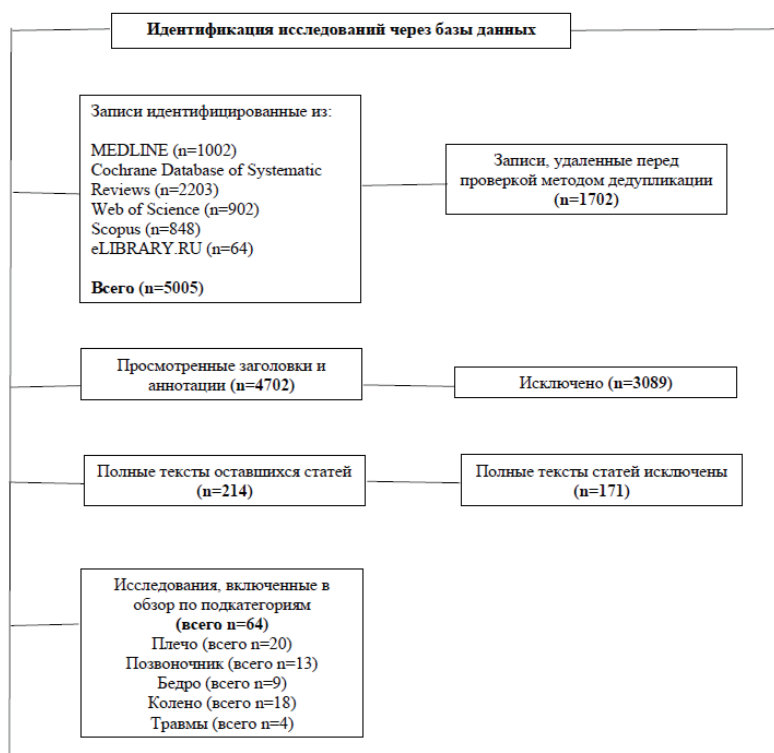
Материалы и методы. Был проведен поиск литературы в следующих базах данных: Web of Science, Scopus,

PubMed (MEDLINE), eLIBRARY.RU и Cochrane Database of Systematic Reviews. Для отбора соответствующих публикаций использовались такие ключевые слова, как: «3D-печать в ортопедической хирургии», «трехмерная печать и травматология», «аддитивное производство в ортопедии», «персонализированные имплантаты в травматологии», «3D-принтинг и хирургические инструменты», «внутренняя печать и медицинская помощь».

В результате поиска было найдено 5005 публикаций. После удаления 1702 дубликата процесс отбора продолжили с 3303 потенциально подходящими исследованиями. При проверке заголовков и аннотаций было исключено 3089 статей. Полные тексты оставшихся 214 статей были детально проанализированы, и в итоговый список вошли 64 работы. Блок-схема PRISMA представлена на рисунке.

В табл. 1 перечислены все демографические и технические данные. Среди 64 отобранных исследований были рассмотрены как рандомизированные контролируемые исследования, так и метаанализы, систематические обзо-

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 367005, г. Махачкала, пл. Ленина, 1: **ЮНУСОВА Зарина Замрутдиновна** – студентка, ORCID: 0009-0001-5863-5397, zarina.yunusova01@mail.ru, **САИДОВ Абдул Султанмагомедович** – студент, ORCID: 0009-0006-1062-8987, saidov23456.com@gmail.com, **САИДОВА Маликат Ахмедовна** – студентка, ORCID: 0009-0001-5441-8395, saidova.m02@icloud.com, **АТАЕВ Алевдин Рашитханович** – д.м.н., проф., зав кафедрой, drataev57@mail.ru.



Предпочтительные элементы представления отчетности для систематических обзоров и метаанализа (PRISMA)

ры. Особое внимание уделялось качеству методологии и применяемым в исследованиях подходам. Полученные результаты позволили сделать обоснованные выводы о влиянии изучаемых факторов, а также выделить области, требующие дальнейших исследований.

Историческая справка. Истоки трехмерной печати можно проследить до времен, когда зарождалось искусство скульптуры в каменном веке. Человечество, существуя в трехмерном мире, всегда стремилось воспроизводить эту реальность в разных материалах. В 1859 г. Франсуа Виллем во Франции создал первую технологию 3D-сканирования, назвав ее "фото-скульптурой". Фотографии, снятые с углом обзора в 360 градусов, использовались для создания силуэтов человека или объекта, которые затем, благодаря пантографу, переносились в нужном масштабе и служили основой для создания трехмерной скульптуры. В 1892 г. Джозеф Блантер запатентовал в США технологию создания трехмерных топографических карт, которая использовала метод послойного накопления, похожий на концепцию современных 3D-принтеров. Спустя почти сто лет, в Японии, Хидео Кодاما предложил идею создания 3D-прототипов с помощью инъекции фотополимеров, затвердевающих под

воздействием ультрафиолетовых лучей. Однако первым, кто создал настоящий 3D-принтер, был Чарльз Халл в 1984 г. в США, и его считают основоположником 3D-печати [61]. В 1988 г. Халл представил на рынке первый 3D-принтер, получивший название SLA-250 [33].

С 2007 г. начали оформлять патенты, и интерес к теме 3D-печати заметно возрос. Были разработаны доступные принтеры с открытым исходным кодом, которые могли самовоспроизводиться. Первое упоминание применения этой технологии в сфере здравоохранения появилось в начале XXI века [35, 44]. В период с 2009 по 2011 г. произошла смена акцентов в публикациях: от простой печати для предоперационного планирования к производству хирургических инструментов и даже имплантатов [63].

Применение 3D-печати в ортопедической хирургии и травматологии. Во всем мире хирурги-ортопеды,

Таблица 1

Демографическая и техническая информация по исследованиям, использующим 3D-печать в ортопедической хирургии и травматологии

Ссылка	Страна	Категория	Метод визуализации
Parratte et al. [31]	США	Позвоночник	СТ
Gauci et al. [46]	Франция	TSA	СТ
Wang et al. [16]	Китай	ТНА	СТ
Yamamura et al. [43]	Япония	ТКА	СТ
Ferretti et al. [55]	Италия	ТНА	СТ
Hendel et al. [24]	США	TSA	СТ
DeVloo et al. [58]	Бельгия	ТКА	MRT
Sariali et al. [50]	Франция	ТКА	СТ
Cui et al. [32]	Китай	Позвоночник	СТ
Roh et al. [38]	Южная Корея	ТКА	СТ
Dasari et al. [13]	США	TSA	СТ
Mohar et al. [47]	Словения	Позвоночник	СТ
Van Genechten et al. [36]	Бельгия	ТКА	СТ
Matsukawa et al. [41]	Япония	Позвоночник	СТ
Moya et al. [64]	Мексика	TSA	MRT
Zheng et al. [25]	Китай	ТКА	СТ
Zhang et al. [30]	Китай	Тазовая зона	СТ
Chen et al. [23]	Китай	Позвоночник	СТ
Cho et al. [15]	Южная Корея	Позвоночник	СТ
Zheng et al. [18]	Китай	Тазовая зона	MRT, СТ
Rosenzweig et al. [14]	Канада	TSA	СТ
Pehde et al. [29]	США	ТКА	СТ

Примечание. СТ - компьютерная томография; MRT - магнитно-резонансная томография; ТНА - тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава; ТКА - тотальное эндопротезирование коленного сустава; TSA - тотальное эндопротезирование плечевого сустава

Таблица 2

Результаты применения 3D-печати в различных областях ортопедической хирургии и травматологии

Анатомическая область	Области применения 3D-печати
Проксимальный отдел плечевой кости	3D-модель, используемая для планирования [64]
Акромион	3D-модель, применяемая для корректировки формы пластины [25]
Ключица	3D-модель, предназначенная для планирования и подготовки пластин [61]
Дистальный отдел плечевой кости и локтя	Пластины для 3D-печати, 18 шаблонов и направляющих, а также 3D-модели [61]
Дистальная лучевая кость	Хирургическое планирование остеотомий с использованием 3D-моделирования [25]
Рука	Экспериментальное 3D-моделирование для планирования реконструкции большого пальца, включающее васкуляризованные костные лоскуты и ладьевидные пластины [64]
Таз	3D-модель, используемая для подготовки и планирования [61]
Дистальный отдел бедренной кости	3D-модель, используемая для подготовки и планирования [61]
Реконструкция ACL	Артроскопический инструмент для создания бедренного туннеля ACL, адаптированный под анатомические особенности пациента на основе данных МРТ [25]
Проксимальный отдел большеберцовой кости	3D-модель, используемая для подготовки и планирования [61]
Пилон большеберцовой кости и лодыжка	3D-модель, используемая для подготовки и планирования [61]
Лодыжка	Персонализированный навигационный шаблон для восстановления связок голеностопного сустава [64]

специалисты смежных областей и ученые активно применяют 3D-печать для создания моделей, инструментов, имплантатов, ортезов и протезов, адаптированных под каждого пациента. Также технологии 3D-биопечати используются для создания каркасов костей и хрящей, охватывая практически все аспекты ортопедической травматологии, от головы до ног (табл.2).

На основании представленной таблицы отметим, что использование 3D-моделей позволяет хирургам заранее визуализировать сложные анатомические структуры, такие как проксимальный отдел плечевой кости, акромион, таз, что способствует более точному и эффективному проведению операций. В частности, для дистального отдела плечевой кости и локтя печатные пластины, шаблоны и направляющие оптимизируют хирургический процесс, повышая его предсказуемость и уменьшая риск осложнений. Персонализированные навигационные шаблоны для восстановления связок голеностопного сустава улучшают результаты за счет учета индивидуальных анатомических особенностей пациента. Кроме того, технологии 3D-печати способствуют инновациям в реконструктивных подходах, как в случае с моделью руки и большим пальцем, что открывает новые возможности для восстановления функций сложных суставов и костных структур. В целом, применение 3D-печати в ортопедии способствует повышению качества медицинской помощи, снижению операционных рисков и улучшению реабилитации пациентов.

Основные преимущества и недостатки 3D-печати в ортопедической хирургии и травматологии. Ортопедия и травматология являются одними из медицинских областей, где 3D-планирование существенно повлияло на практику, особенно в лечении травм и в онкологической ортопедии. Анализ литературы в области ортопедии показывает заметное увеличение числа публикаций, посвященных данной теме [12, 20, 24, 25, 55]. Основное использование 3D-технологий связано с предоперационным планированием, а также с разработкой индивидуальных имплантатов и направляющих устройств. Среди наиболее часто используемых материалов для 3D-печати – титан, акрилонитрил-бутадиен-стирол (ABS) и полимолочная кислота (PLA).

В предоперационной подготовке 3D-печать открывает новые возможности повышения точности, недо-

стижимые с помощью традиционных методов. Это особенно актуально для лечения переломов, где важно заранее смоделировать процесс восстановления. В исследованиях, таких как работа Izatt и его коллег, отмечены значительные улучшения: хирурги указали, что в 65% случаев анатомические детали на биомоделях были более заметны, чем при стандартных визуализациях, а в 11% – уникальны только для 3D-моделей [57]. Эти достижения подчеркивают значимость 3D-моделирования, поскольку улучшение понимания анатомических структур может непосредственно влиять на выбор материалов и расположение имплантатов, что подтверждают исследования Wu и Shao [54].

Продолжая тему точности, исследования Iannotti и соавт. демонстрируют, что применение индивидуальных инструментов в ортопедии, например, при эндопротезировании плеча, серьезно улучшает позиционирование компонентов [59]. В других работах, таких как исследование Buller, описывается, как направляющие для артропластики позволяют опытным хирур-

гам сократить отклонения ориентации на 9 градусов, тем самым повышая точность операций [56].

Комплексное использование 3D-печати и компьютерной навигации дополняет процедуры, как показано в исследовании Chen: применение данных технологий улучшило точность установки имплантатов при реконструктивных операциях на костях малого таза в 3-5 раз [23]. Это привело также к снижению радиационного воздействия и кровопотери, что отмечено при операциях на костях, таких как пяточная и большеберцовая.

Одним из крупнейших преимуществ 3D-технологий остается персонализация. Dekker и коллеги подчеркивают, что индивидуальные имплантаты на основе точных параметров анатомии пациента значительно улучшают результаты лечения, например, при сложных деформациях стопы [39]. Кроме того, перспективы биопечати открывают новые горизонты в создании биоматериалов для регенерации тканей, как указано в работах Tan и соавт. [53]. Как видно из перечисленных преимуществ, технология 3D-печати

преобразует ортопедию и травматологию, предоставляя возможность точного предоперационного планирования и создания индивидуализированных хирургических инструментов и имплантатов, что значительно повышает точность и эффективность процедур.

Однако, несмотря на значительные преимущества, применение 3D-печати в медицине сопряжено с определёнными сложностями, которые необходимо учитывать для успешной интеграции этой технологии в лечебную практику [61, 25]. Минусы 3D-печати схожи с недостатками любых новаторских технологий, включая высокие затраты и нехватку данных, что особенно важно в экономически ограниченной и дискуссионной сфере медицины, где производят кастомизированные медицинские имплантаты. Вдобавок, требуются значительное время и ресурсы для обучения медицинских специалистов использованию этой технологии на практике. Также вопросы стандартизации и регулирования требуют особого внимания для гарантии безопасности и эффективности получаемых изделий [60].

Несмотря на эти вызовы, продолжающееся усовершенствование 3D-технологий и накопление опыта в их применении обещают значительное улучшение качества медицинского обслуживания и расширение возможностей лечения, делая будущее медицины более персонализированным и эффективным.

Применение аддитивных технологий 3D-печати в диагностике и лечении патологий опорно-двигательной системы, включая переломы, костные новообразования, артрозы крупных суставов, а также врождённые и приобретённые деформации и другие состояния.

Одной из наиболее актуальных задач современной медицины является лечение пациентов с костными патологиями. Заболеваемость, связанная как с первичными костными опухолями, так и с метастазами в опорно-двигательную систему, ежегодно возрастает. Ежегодно регистрируется более 2900 случаев детского церебрального паралича и ранее выявленных остеогенных сарком. Кроме того, многие злокачественные новообразования склонны к метастазированию в костную ткань. В исследовании, осуществлённом на базе Поволжского научно-исследовательского медицинского университета Министерства здравоохранения России, были проанализированы результаты хирургического лечения 22 па-

циентов с опухолями длинных костей верхних конечностей. После удаления опухолей всем пациентам была проведена одномоментная трансплантация костной ткани. Для устранения дефектов использовались индивидуальные имплантаты, изготовленные из материала, заменяющего костную ткань, с применением технологий 3D-печати.

Все пациенты в послеоперационном периоде отметили уменьшение болевых ощущений и улучшение функции верхних конечностей. За весь период наблюдения случаев смещения имплантатов, подтверждённых рентгенологически, выявлено не было. Спустя год после операции пациенты с доброкачественными опухолями показали следующие результаты: по опроснику SF-36 средний балл составил $71,4 \pm 6,6$, по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) – $2,5 \pm 1,5$ балла, а по шкале MSTs (оценка Общества по опухолям опорно-двигательного аппарата) – $65,1 \pm 8,3\%$. У пациентов со злокачественными изменениями показателями были: SF-36 – $39,2 \pm 4,3$ балла, ВАШ – $4,8 \pm 1,4$ балла, и MSTs – $41,8 \pm 5,2\%$ [3].

В исследовании, проведённом Verasi C.C. и соавт., рассматривается опыт применения индивидуальных титановых чашек для тазобедренных суставов, создаваемых при помощи 3D-принтера, в ревизионной артропластике у пациентов с критической потерей костной ткани. Авторы проанализировали 28 операций, проведённых у 26 пациентов, среди которых 4 пациента нуждались в повторных ревизиях. Причинами неудачных исходов стали 2 случая перипротезных инфекций, 1 случай расшатывания бедренного компонента эндопротеза и 1 случай перелома протеза [20].

Индивидуальные имплантаты продемонстрировали хорошую долговечность, без признаков миграции или ослабления на протяжении среднего периода наблюдения в 2,5 года. Исследователи пришли к выводу, что результаты использования имплантатов сопоставимы с применением антипротрузивных клеток и удлинителей. В случаях значительных повреждений вертлужной впадины, сопровождающихся тазовой диссоциацией, применение индивидуальных имплантатов может быть более эффективным [12].

Положительные результаты лечения пациентов были также отмечены в исследовании, посвящённом оценке использования индивидуализированных направляющих для позиционирования при резекции, созданных с помощью 3D-печати и прототипиро-

вания. Авторы показали, что оперативное планирование с применением этих индивидуальных направляющих и физического моделирования большеберцовой и бедренной кости приводит к статистически значимой нормализации оси нижних конечностей у всех пациентов. Области применения индивидуальных направляющих включают в себя случаи с историей воспалительных заболеваний или деформаций, а также необходимость проведения замены бедра или тазобедренного сустава. Их использование может быть предпочтительным, когда требуется избежать вскрытия костномозгового канала. Это особенно актуально при наличии массивных костных дефектов, крупных остеофитов в задних отделах мыщелков бедренной кости или при выраженном ограничении движения в коленном суставе [5].

Количество вариантов применения аддитивных технологий, таких как 3D-печать, увеличивается ежегодно в области создания индивидуальных ортов и ортопедических стелек. В исследовании [10] были разработаны методы производства таких стелек с использованием 3D-печати. Исследователи успешно достигли поставленных целей и продемонстрировали, что статистически значимое улучшение ($p < 0,05$) было зафиксировано не только по данным анкетирования AOFAS, но и по результатам биомеханических обследований пациентов. Кроме того, использование на заказ изготовленных ортопедических стелек с помощью 3D-печати показало, что они способствуют восстановлению нагрузки на нижние конечности, уменьшению боли и приближению походки к физиологической норме, внося вклад в улучшение качества жизни пациентов [10].

В исследовании Н.Н. Карякина и Р.О. Горбатова [3] представлены результаты разработки технологий создания индивидуализированных ортезов для иммобилизации суставов верхних конечностей с использованием 3D-печати. Эта технология включает в себя измерение биометрических параметров соответствующей области и определения необходимой силы для иммобилизации, на основе чего создается 3D-модель ортеза. Последующий процесс производства осуществляется с использованием FDM 3D-принтера. Созданные ортезы продемонстрировали высокую эффективность в иммобилизации, обеспечив превосходные рентгенологические и клинические результаты лечения. Они имеют ряд пре-

имущества по сравнению с традиционными методами изготовления: индивидуальная адаптация в зависимости от биометрических параметров пациента и типа патологии, легкий вес, быстрое наложение, устойчивость к влаге и обеспечение теплообмена между поврежденной областью и окружающей средой [11].

Несмотря на положительные результаты применения, локальное внедрение аддитивных технологий сталкивается с рядом трудностей, связанных со сложностью самих технологических процессов [1]. Во-первых, существует высокая стоимость оборудования и расходных материалов для 3D-печати, что может быть значительным барьером для небольших медицинских учреждений и лабораторий. Во-вторых, сама технология требует от специалистов специфического обучения и умения работать с цифровыми моделями и программами, обеспечивающими подготовку данных для принтера. В-третьих, стандартов и протоколов по использованию аддитивных технологий в медицине все еще недостаточно, что затрудняет интеграцию этих технологий в повседневную медицинскую практику.

Тем не менее, в научной литературе, посвященной проблематике переломов тазовых костей, активно обсуждается опыт использования полимерных моделей таза. Эти модели играют ключевую роль в предоперационной подготовке, позволяя хирургам проводить рациональное планирование и предварительное моделирование хирургических пластин. Это дает возможность снизить риски и улучшить результаты операций [11].

В свою очередь, исследования под руководством Cai L. и его соавт. демонстрируют, что включение 3D-моделей в процесс предоперационного планирования существенно снижает как радиационную нагрузку, так и продолжительность операции. Это особенно важно при выполнении малоинвазивного сосудистого остеосинтеза, необходимого для исправления нестабильных переломов [12].

Проанализировав публикации, посвященные 3D-технологиям, Krettek C. и Bruns N. также пришли к выводу, что уровень доказательности этих работ невысок и содержит множество методологических недостатков, таких как ограниченные выборки клинических примеров и отсутствие долгосрочных данных об эффективности [40]. Тем не менее, они подчеркивают значимость проведенных исследований, так как

аддитивные технологии предлагают огромный потенциал для медицинской отрасли, открывая возможности для персонализированной медицины и повышения эффективности хирургических вмешательств.

Индивидуальный инструментальный, созданный путем 3D-принтинга. Концепция PSI, или инструменты, адаптированные под каждого пациента, активно используется в научных публикациях и исследованиях. В мировой литературе принято обозначать это направление термином, отражающим индивидуализированный подход в медицинских процедурах. Эти двойные устройства разрабатываются на базе данных, полученных из компьютерных моделей, что позволяет значительно повысить эффективность их применения.

С использованием технологии 3D-печати такие инструменты становятся неотъемлемой частью хирургических операций, обеспечивая более рациональное вмешательство с целью увеличения точности. Особо важно это становится в контексте онкоортопедических операций, где требуется высокая степень точности и адаптивности.

Термин PSI относится к унифицированной концепции, охватывающей специальные хирургические инструменты, в том числе шаблоны и руководства, которые находят широкое применение при планировании и выполнении медицинских процедур. В некоторых ситуациях, однако, может возникнуть необходимость в проведении радикальной резекции опухоли, что требует использования более агрессивных хирургических методов.

В своем исследовании Buller L. и его коллеги сравнивают две контрольные группы пациентов. В одной группе установка вертлужного компонента проводилась стандартным методом. Во второй группе применялись технологии PSI, которые обеспечивают индивидуальный подход и повышают точность установки [56]. Результаты показали, что у пациентов, лечение которых включало использование PSI, среднее отклонение углов, таких как антеверсия и наклон, было значительно меньше, что указывает на более оптимальное смещение компонентов. Это подтверждает эффективность применения PSI не только в протезировании тазобедренных суставов, но и в более сложных операциях, таких как установка транспедикулярных винтов в позвоночнике, где важны точность и индивидуальный подход.

PSI технологии активно применяются для проведения радикальных резекций при лечении злокачественных опухолей в области тазовых костей [34]. François Gouin и его команда выполнили удаление опухоли тазовой кости у 11 пациентов с использованием PSI [28]. После завершения операций было проведено гистологическое исследование изъятых тканей. Макроскопический анализ и сравнение послеоперационных КТ-изображений с предоперационными КТ-данными позволили оценить точность выполненных хирургических вмешательств. Результаты показали, что во всех случаях края резекций были классифицированы как R0, что подтверждает полное удаление опухолевой ткани. При этом средняя точность исполнения резекции, определенная через сравнение рентгенологических изображений, составила 2,5 мм.

Индивидуальные навигационные шаблоны для установки транспедикулярных винтов в шейном отделе позвоночника. В последние годы количество публикаций, посвященных применению транспедикулярной фиксации в шейном отделе позвоночника, значительно увеличилось. Это объясняется тем, что с биомеханической точки зрения данная технология демонстрирует исключительную стабильность и в некоторых случаях может быть единственным эффективным методом коррекции патологий [28, 37, 45]. В ответ на сложившуюся потребность появились альтернативные методы, такие как использование новых хирургических технологий в спинальной неврологии. Одним из таких инновационных подходов является разработка индивидуальных навигационных шаблонов, созданных с помощью 3D-печати, которые позволяют точно устанавливать имплантируемые винтовые конструкции [23, 55].

В Российской Федерации интерес к этому направлению также проявился: первое упоминание о методологическом подходе было представлено на конференции в 2018 г., где рассматривался клинический случай пациента с неоплазией позвонка C2 [4]. Продолжая изучение данного вопроса, в 2019 г. Р.А. Коваленко и его коллеги опубликовали исследование, в котором обсуждалось использование шаблонов для установки транспедикулярных винтов в субаксиальном и верхнегрудном отделах позвоночника [6]. Они сообщили, что из 88 установленных винтов точность соответствия классу 1 и 2

составила 97%. Кроме того, уровень безопасности имплантации 0 был достигнут в 79 случаях (89,77%), уровень 1 – в 5 случаях (5,68%) и уровень 3 – в 2 случаях (2,27%).

Ранее в 2015 г. Abumi K. и его коллеги продемонстрировали успешное внедрение данной методики, установив 80 транспедикулярных винтов в субаксиальном отделе шейного позвоночника с использованием трех типов индивидуальных 3D-навигационных матриц для каждого позвонка. Эти матрицы обеспечили точное определение точек входа, направление сверления и навигацию при установке винтов [26]. Из 80 установленных винтов 78 оказались с уровнем безопасности 0. Также было отмечено, что отсутствие необходимости в ретракции паравerteбральных мышц в средней части шейного отдела позволяло использовать дополнительные инструменты для отведения мягких тканей [34].

Однако несколько исследователей указывают на потенциальные ошибки, связанные с недостаточной точностью адаптации навигационного шаблона к позвоночнику [4]. Особенно в субаксиальной области, где значительный угол конвергенции может потребовать выполнения дополнительного разреза для корректного направления инструмента. Иногда также возникает необходимость в модификации части навигационного шаблона для успешной установки винтов с противоположной стороны [48].

Таким образом, инновационные подходы в 3D-навигации и индивидуальных шаблонах значительно повышают точность и безопасность имплантации транспедикулярных винтов в сложных случаях. Однако необходимы дальнейшие исследования и совершенствование технологий, чтобы минимизировать возможные ошибки и расширить их применение в клинической практике.

Использование навигационных шаблонов-направителей в области ортопедии. В последние годы разрабатываются и активно применяются передовые технологии в области ортопедии, расширяющие возможности хирургов при лечении заболеваний позвоночника. Один из таких методов – использование навигационных шаблонов-направителей, которые значительно улучшают точность установки имплантатов. Эти шаблоны особенно важны в таких случаях, как коррекция сколиоза у детей, где точность и безопасность процедуры имеют решающее значение [2, 4].

Анализ использования навигационных шаблонов-направителей в области ортопедии показывает, как транспедикулярная фиксация становится основным методом хирургической стабилизации позвоночника. В исследовании, проведенном А.В. Косулиным и его коллегами, изучено применение индивидуальных навигационных шаблонов для установки транспедикулярных винтов у детей с деформациями позвоночника. В исследовании показано, что на основе предоперационной компьютерной томографии создавались 3D-модели, по которым разрабатывались и изготавливались навигационные шаблоны из полилактида (PLA) на 3D-принтере [7]. Во время операций шаблоны использовались для точного позиционирования винтов. Результаты показали, что 93,7% винтов были установлены с высокой точностью внутрикостно, подтверждая эффективность и безопасность метода. Применение этого метода позволяет не только улучшить стабильность и эффективность хирургических вмешательств, но и значительно ускорить процесс восстановления пациентов. Данная технология открывает новые возможности для индивидуализации лечения и оптимизации хирургических процедур в детской ортопедии.

Дополняя эти выводы, авторы Д.Н. Кокушин, С.В. Виссарионов, А.Г. Баиндурашвили и коллеги провели исследование, оценив применение шаблонов-направителей (ШН) для установки транспедикулярных винтов (ТВ) у детей с врожденным сколиозом. Наиболее эффективным оказался второй вариант моносегментарного ШН, обеспечивший корректную установку 93,7% винтов. Это позволило повысить точность процедуры и минимизировать риски мальпозиций, без возникновения неврологических нарушений в послеоперационном периоде. Авторы подчеркнули значимость учета анатомо-морфологических особенностей при планировании установки ТВ у детей [8].

Следует отметить, что публикация Р.А. Коваленко и соавт. акцентировала внимание на применении индивидуальных навигационных шаблонов для установки винтов в субаксиальном шейном и верхнем грудном отделах позвоночника. Исследование определило риск имплантации, при этом в 79 случаях (89,77%) винты были установлены без отклонений (0 степень), в 5 случаях (5,68%) наблюдалось незначительное отклонение (1 степень) и в 2 случаях (2,27%) были выявлены

серьезные отклонения (3 степень). Матрица была разработана с учетом трех точек контакта на дугах позвонков и суставах, а также на остром отростке, с закреплением направляющих трубок ребрами жесткости. Канал для установки винта формировался посредством сверла или проволоки Киришнера, направлявшегося через трубку. Разработка и применение таких матриц могут значительно снизить риск имплантационных ошибок, что имеет ключевое значение для увеличения безопасности и эффективности хирургического вмешательства [6].

Использование физических 3D-моделей в медицинской практике предоставляет ряд преимуществ в сравнении с традиционными методами визуализации, такими как КТ и МРТ, а также с виртуальными реконструкциями. К примеру, исследования Auricchio и Marconì подтверждают, что трехмерная печать активно внедряется в ортопедию и травматологию для улучшения предоперационного планирования и моделирования сложных анатомических структур [21]. Это соответствует нашим выводам о том, что физические модели позволяют сократить ошибки, возникающие из-за ограниченного понимания объема, угла обзора и освещения при работе с двумерными изображениями.

Исследование Sheth и коллег особо уделяет внимание применению 3D-печати в составе предоперационного планирования при нестабильности плечевого сустава [51]. Это коррелирует с нашими наблюдениями, что физические модели помогают хирургам точнее оценивать анатомические отклонения, например, при корректровке деформаций тазобедренного сустава и других сложных вмешательствах. Другие исследования, такие как работы Mazzaresse и коллег и Smoczok и соавт., отмечают потенциал 3D-печати в моделировании имплантатов и разработке фиксаторов из абсорбирующих полимеров, что доказывает возможность улучшения хирургической коррекции и адаптации инструментов под индивидуальные потребности пациента [42, 52]. Наконец, работы авторов Trauner [62], Kang и коллег [22] подчеркивают, что 3D-печать не только изменяет подход к планированию хирургического вмешательства, но и способствует обучению и повышает квалификацию начинающих хирургов, что также является одним из ключевых выводов нашего исследования. В целом, многообразие исследований показывает, что

3D-печать имеет значительный потенциал для трансформации ортопедической практики и обучения.

Таким образом, в области ортопедии и травматологии технология 3D-печать позволяет заранее планировать хирургические процедуры, эта возможность может привести к улучшению результатов вмешательства и сокращению времени операции. Напечатанные на 3D-принтере модели могут стать полезным инструментом для обучения начинающих хирургов, повышая качество подготовки и ускоряя процесс обучения.

Заключение. Анализ научной литературы показал, что применение 3D-печати в ортопедической хирургии и травматологии открывает новые горизонты для индивидуализации лечения и повышения качества медицинской помощи. Технология способствует более точному предоперационному планированию, позволяет создавать адаптированные под пациента модели и инструменты, что снижает операционные риски и улучшает результаты операций. Однако для успешной интеграции 3D-печати в клиническую практику необходимо преодоление ряда вызовов, включая высокие затраты, необходимость обучения специалистов и разработку стандартов. Несмотря на эти препятствия, продолжающееся совершенствование технологий и накопление опыта их применения могут существенно повысить эффективность и персонализацию медицинских вмешательств, делая будущие медицинские практики более точными и безопасными.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

Литература

- Горбатов Р.О., Казаков А.А., Романов А.Д. Разработка технологии создания индивидуальных ортезов для иммобилизации суставов верхней конечности с помощью 3D-печати // Вестник ВолгГМУ. 2018. № 3 (67). С. 124–128. doi: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-124-128
- Gorbato R.O., Kazakov A.A., Romanov A.D. Development of technology for creating individual orthoses for immobilization of upper limb joints using 3D printing // Bulletin of VolgSMU. 2018. No. 3 (67). P. 124-128. doi: 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-124-128
- Индивидуальные навигационные шаблоны для установки транспедикулярных винтов в хирургии позвоночника: систематический обзор / Е.В. Ковалёв, С.И. Кириленко, А.Н. Мазуренко [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. 2022. №.19(3). С.5–17. DOI: doi: 10.51523/2708-6011.2022-19-3-01
- A.N. Mazurenko, [et al.] // Problems of health and ecology. 2022. No.19(3). P.5-17. DOI: doi: 10.51523/2708-6011.2022-19-3-01
- Карякин Н.Н., Горбатов Р.О. Технология создания индивидуальных ортопедических стелек с использованием 3D печати // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 3. С.42
- Karyakin N.N., Gorbato R.O. Technology of creating individual orthopedic insoles using 3D printing // Modern problems of science and education. 2017. No. 3. P.42
- Компьютерное 3D-моделирование с изготовлением индивидуальных лекал для навигирования введения винтов в шейном отделе позвоночника / А.В. Бурцев, О.М. Павлова, С.О. Рябых [и др.] // Хирургия позвоночника. 2018. Т. 15, №2. С. 33–38.
- 3D computer modeling with the production of individual patterns for navigating the insertion of screws in the cervical spine / A.V. Burtsev, O.M. Pavlova, S.O. Ryabykh, [et al.] // Spine surgery. 2018. Vol. 15. No. 2. P. 33-38.
- Применение аддитивных технологий 3D-печати в травматологии-ортопедии и нейрохирургии / А.В. Яриков, Р.О. Горбатов, И.И. Столяров [и др.] // Врач. 2021. №.32 (10). С. 8–16. doi: 10.29296/25877305 2021-10-02
- Application of additive 3D printing technologies in traumatology-orthopedics and neurosurgery / A.V. Yarikov, R.O. Gorbato, I.I. Stolyarov [et al.] // Doctor. 2021. No. 32 (10). P. 8-16. doi: 10.29296/25877305 2021-10-02
- Применение индивидуальных 3D-навигационных матриц для транспедикулярной фиксации субаксиальных шейных и верхнегрудных позвонков / Р.А. Коваленко, В.В. Руденко, В.А. Кашин [и др.] // Хирургия позвоночника. 2019. Т. 16, №2. С. 35–41.
- Application of individual 3D navigation matrices for transpedicular fixation of subaxial cervical and upper thoracic vertebrae / R.A. Kovalenko, V.V. Rudenko, V.A. Kashin, [et al.] // Spinal surgery. 2019. Vol. 16. № 2. P. 35-41.
- Применение навигационного шаблона для прохождения ножки позвонка при транспедикулярной фиксации / А.В. Косулин, Д.В. Елякин, К.Д. Лебедева [и др.] // Педиатр. 2019. Т. 10, № 3. С. 45–50. doi: 10.17816/PED10345-50
- The use of a navigation template for the passage of the vertebral pedicle during transpedicular fixation / A.V. Kosulin, D.V. Elyakin, K.D. Lebedeva, [et al.] // Pediatrician. 2019. Vol. 10. No. 3. P. 45-50. doi: 10.17816/PED10345-50
- Применение шаблонов-направителей при хирургическом лечении детей дошкольного возраста с врожденным сколиозом грудной и поясничной локализации / Д.Н. Кокушин, С.В. Виссарионов, А.Г. Баиндурашвили [и др.] // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2020. Т. 8. Вып. 3. С. 305–316. doi: 10.17816/PTORS42000
- The use of guiding templates in the surgical treatment of preschool children with congenital scoliosis of thoracic and lumbar localization / D.N. Kokushin, S.V. Vissarionov, A.G. Baindurashvili, [et al.] // Orthopedics, traumatology and reconstructive surgery of childhood. 2020. Vol. 8. Issue 3. P. 305-316. doi: 10.17816/PTORS42000
- Хирургическое лечение детей с врожденными деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника с использованием технологии 3d-прототипирования / А.Е. Бойко, Д.Н. Кокушин, А.Г. Баиндурашвили [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2020. № 7. С. 57–61
- Surgical treatment of children with congenital deformities of the thoracic and lumbar spine using 3D prototyping technologies / A.E. Boyko, D.N. Kokushin, A.G. Baindurashvili, [et al.] // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2020. No. 7. P. 57-61
- Хирургическое лечение пациентов с опухолями длинных трубчатых костей верхних конечностей с использованием индивидуальных имплантатов из костнозамещающего материала, созданных по технологиям 3D-печати / Н.Н. Карякин, Р.О. Горбатов, А.Е. Новиков [и др.] // Гений ортопедии. 2017. №.23 (3). С.323–330
- Surgical treatment of patients with tumors of the long tubular bones of the upper extremities using individual implants made of bone-substituting material created using 3D printing technologies / N.N. Karyakin, R.O. Gorbato, A.E. Novikov, [et al.] // Genius of Orthopedics. – 2017. – No..23 (3). – P.323-330
- Эндопротезирование коленного сустава с применением индивидуальных направляющих, созданных с помощью технологий 3D-печати / Н.Н. Карякин, Е.Е. Малышев, Р.О. Горбатов [и др.] // Травматология и ортопедия России. 2017. № 23 (3). С.110–118. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-110-118
- Knee arthroplasty using individual guides created using 3D printing technologies / N.N. Karyakin, E.E. Malyshev, R.O. Gorbato [et al.] // Traumatology and Orthopedics of Russia. 2017. №. 23 (3). P.110-118. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-110-118
- 3D printing-based minimally invasive cannulated screw treatment of unstable pelvic fracture / L. Cai, Y. Zhang, C. Chen [et al.] // J Orthop Surg Res. 2018. №.13(1). P.71. doi: 10.1186/s13018-018-0778-1
- 3-dimensionally printed patient-specific glenoid drill guides vs. standard non-specific instrumentation: a randomized controlled trial comparing the accuracy of glenoid component placement in anatomic total shoulder arthroplasty / S. P. Dasari, M. E. Menendez, A. E. Orias [et al.] // Journal of Shoulder and Elbow Surgery. 2024. Vol. 33, No. 2. P. 223–233.
- 3D-printed ABS and PLA scaffolds for cartilage and nucleus pulposus tissue regeneration / D. H. Rosenzweig, E. Carelli, T. Steffen [et al.] // Int J Mol Sci. 2015. Vol. 16. P. 15118-15135.
- A review of current clinical applications of three-dimensional printing in spine surgery / W. Cho, A.V. Job, J. Chen [et al.] // Asian Spine J. 2018. Vol. 12, No. 1. P. 171-177. doi: 10.4184/asj.2018.12.1.171.
- Accuracy and practicability of a patient-specific guide using acetabular superolateral rim during THA in Crowe II/III DDH patients: a retrospective study / C. Wang, H. Xiao, W. Yang, [et al.] // Journal of Orthopaedic Surgery and Research. 2019. Vol. 14, No. 1. P. 19. doi:10.1186/s13018-018-1029-1
- Accuracy of patient-specific guided implantation of the glenoid component in reversed shoulder arthroplasty / O. Verborgt, A.I. Hachem, K. Eid [et al.] // Orthop Traumatol Surg Res. 2018. Vol. 104, No. 6. P. 767-772. doi: 10.1016/j.otsr.2018.01.010.
- Application of 3D printing rapid prototyping-assisted percutaneous fixation in the treatment of intertrochanteric fracture / S.N. Zheng, Q.Q. Yao, F.Y. Mao [et al.] // Exp Ther Med. 2017. Vol. 14, No. 4. P. 3644-3650.
- Applications and accuracy of 3D-printed surgical guides in traumatology and orthopaedic surgery: a systematic review and meta-analysis / S. Hess, J. Husarek, M. Müller, [et al.] // J Exp Orthop. 2024. Vol. 11, No. 3. e12096. doi: 10.1002/jeo2.12096. PMID: 39135870; PMCID: PMC11317891.

Individual navigation templates for installing transpedicular screws in spinal surgery: a systematic review / E.V. Kovalev, S.I. Kirilenko,

20. Are custom triflange acetabular components effective for reconstruction of catastrophic bone loss? / C.C. Berasi, K.R. Berend, J.B. Adams, [et al.]// Clin Orthop Relat Res. 2014. №.473 (2). P.528–535. doi: 10.1007/s11999-014-3969-z
21. Auricchio F., Marconi S. 3D printing: clinical applications in orthopaedics and traumatology // EFORT Open Rev. 2017. Vol. 1, No. 5. P. 121-127. doi: 10.1302/2058-5241.1.000012. PMID: 28461938; PMCID: PMC5367547.
22. Can preoperative 3D printing change surgeon's operative plan for distal tibia fracture? / Kang H. J., Kim B. S., Kim S. M. [et al.] // Biomed Res Int. 2019. 7059413.
23. Clinical use of 3D printing guide plate in posterior lumbar pedicle screw fixation / H. Chen, D. Wu, H. Yang, [et al.] // Med Sci Monit. 2015. Vol. 21. P. 3948-54. doi: 10.12659/msm.895597.
24. Comparison of patient-specific instruments with standard surgical instruments in determining glenoid component position: a randomized prospective clinical trial / M.D. Hendel, J.A. Bryan, W.K. Barsoum [et al.] // Journal of Bone and Joint Surgery. 2012. Vol. 94, No. 23. P. 2167–2175. doi: 10.2106/JBJS.K.01209
25. Comparison of the conventional surgery and the surgery assisted by 3D printing technology in the treatment of calcaneal fractures / W. Zheng, Z. Tao, Y. Lou, [et al.] // J Invest Surg. 2018. Vol. 31, No. 6. P. 557-567.
26. Complications of pedicle screw fixation in reconstructive surgery of the cervical spine / K. Abumi, Y. Shono, M. Ito, [et al.]// Spine (Phila Pa 1976). 2000. №.25(8). P. 962–969. doi: 10.1097/00007632-200004150-00011. PMID: 10767809.
27. Computer-assisted 3-dimensional reconstructions of scaphoid fractures and nonunions with and without the use of patient-specific guides: early clinical outcomes and postoperative assessments of reconstruction accuracy / A. Schweizer, F. Mauler, L. Vlachopoulos, [et al.] // J Hand Surg Am. 2016. Vol. 41, No. 1. P. 59-69. doi: 10.1016/j.jhsa.2015.10.009.
28. Computer-Assisted Planning and Patient-Specific Instruments for Bone Tumor Resection within the Pelvis: A Series of 11 Patients / F. Gouin, L. Paul, G.A. Odri [et al.] // Sarcoma. 2014. P. 842709. doi: 10.1155/2014/842709. – PMID: 25100921; PMCID: PMC4101950.
29. Development of a 3-D printing laboratory for foot and ankle applications / C. E. Pehde, J. Bennett, B. Lee Peck, [et al.]// Clin Podiatr Med Surg. 2020. Vol. 37, No. 2. P. 195-213. doi: 10.1016/j.cpm.2019.03.011.
30. Effect of 3D printing technology on pelvic fractures: a Meta-analysis / Y.D. Zhang, R.Y. Wu, D.D. Xie, [et al.]// Zhongguo Gu Shang. 2018. Vol. 31, No 5. P.465-471. doi: 10.3969/j.issn.10030034.2018.05.013.
31. Effect of postoperative mechanical axis alignment on the fifteen-year survival of modern, cemented total knee replacements / S. Parratte, M.W. Pagnano, R.T. Trousdale, [et al.]// The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume. 2010. Vol. 92, No. 12. P. 2143–2149. doi:10.2106/JBJS.I.01398
32. Efficacy of three-dimensional guide plate technique guided sacral 2 alar iliac screws fixation in patients with degenerative kyphoscoliosis / L. Cui, S. Gong, S. Xie, [et al.]// American Journal of Translational Research. 2021. Vol. 13, No. 5. P. 5127–5136.
33. Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences / B.C. Gross, J.L. Erkal, S.Y. Lockwood [et al.] // Anal Chem. 2014. Vol. 86, No. 7. P. 3240-3253. doi:10.1021/ac403397r
34. Evaluation of a transpedicular drill guide for pedicle screw placement in the thoracic spine / J.M. Mac-Thiong, H. Labelle, M. Rooze, [et al.]// Eur Spine J. 2003. №.12(5). P. 542-547. doi: 10.1007/s00586-003-0549-4. – PMID: 12783286; PMCID: PMC3468009.
35. Hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering made by 3D printing / B. Leukers, H. Glkan, S.H. Irsen [et al.] // J Mater Sci Mater Med. 2005. Vol. 16, No. 12. P. 1121-1124. doi: 10.1007/s10856-005-4716-5.
36. Impacted bone allograft personalised by a novel 3D printed customization kit produces high surgical accuracy in medial opening wedge high tibial osteotomy: a pilot study / W. Van Genechten, A. Van Haver, S. Bartholomeeusen [et al.]// Journal of Experimental Orthopaedics. 2023. Vol. 10, No. 1. P. 24. doi:10.1186/s40634-023-00593-0
37. Individualized 3D printing navigation template for pedicle screw fixation in upper cervical spine / F. Guo, J. Dai, J. Zhang, [et al.]// PLoS One. 2019. №.14(2). P.e0212213. doi: 10.1371/journal.pone.0212213. PMID: 28152039; PMCID: PMC5289602.
38. Is TKA using patient-specific instruments comparable to conventional TKA? A randomized controlled study of one system / Y.W. Roh, T.W. Kim, S. Lee [et al.]// Clinical Orthopaedics and Related Research. 2013. Vol. 471, No. 12. P. 3988–3995. doi:10.1007/s11999-013-3206-1
39. Jr. Use of patient-specific 3D-printed titanium implants for complex foot and ankle limb salvage, deformity correction, and arthrodesis procedures / T.J. Dekker, J.R. Steele, A.E. Federer et al.// Foot Ankle Int. 2018. Vol. 39, No. 8. P. 916-921. doi: 10.1177/1071100718770133.
40. Krettek C., Bruns N. Current concepts and new developments of 3D printing in trauma surgery // Unfallchirurg. 2019. No.122(4). P.256-269.– doi: 10.1007/s00113-019-0636-6.
41. Matsukawa K., Kaito T., Abe Y. Accuracy of cortical bone trajectory screw placement using patient-specific template guide system // Neurosurgical Review. 2020. Vol. 43, No. 4. P. 1135–1142. doi:10.1007/s10143-019-01140-1
42. Mazzaresse B., Nicotera N., Theriault H. Modeling bone fixation implants with absorbable polymers using 3-D printing // Biomedical Engineering Conference (NEBEC), 2015 41st Annual Northeast 2015; 7117129.
43. Novel alignment measurement technique for total knee arthroplasty using patient specific instrumentation / K. Yamamura, Y. Minoda, S. Mizokawa, [et al.] // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. 2017. Vol. 137, No. 3. P. 401–407. doi:10.1007/s00402-017-2628-8
44. Organ printing: computer-aided jet-based 3D tissue engineering / V. Mironov, T. Boland, T. Trusk [et al.] // Trends Biotechnol. 2003. Vol. 21, No. 4. P. 157-161. doi:10.1016/S0167-7799(03)00033-7.
45. Patient Specific Instruments for Complex Tumor Resection-Reconstruction Surgery within the Pelvis: A Series of 4 Cases / E. Cernat, P.-L. Docquier, L. Paul [et al.] // Chirurgia. 2016. №.111(5). 439-444. doi: 10.21614/chirurgia.111.5.439. PMID: 27819644.
46. Patient-specific glenoid guides provide accuracy and reproducibility in total shoulder arthroplasty / M.O. Gauci, P. Boileau, M. Baba [et al.] // The Bone & Joint Journal. 2016. Vol. 98-B. P. 1080–1085.
47. Pedicle screw placement safety with the aid of patient-specific guides in a case series of patients with thoracic scoliosis / J. Mohar, M. Valiĉ, E. Podovšovnik, [et al.]// European Spine Journal. 2022. Vol. 31, No. 12. P. 3544–3550. doi:10.1007/s00586-022-07427-0
48. Personalised image- based templates for intraoperative guidance / E. Berry, M. Cuppone, S. Porada [et al.]// Proc Inst Mech Eng H. 2005. No. 219(2). P.111-118. doi: 10.1243/095441105X9273. – PMID: 15819482.
49. Proper benefit of a three-dimensional pre-operative planning software for glenoid component positioning in total shoulder arthroplasty / A. Jacquot, M. O. Gauci, J. Chaoui, [et al.]// Int Orthop. 2018. Vol. 42, No. 12. P. 2897-2906. doi: 10.1007/s00264-018-4037-1.
50. Sariali E., Kajetanek C., Catonné Y. Comparison of custom cutting guides based on three-dimensional computerized CT-scan planning and a conventional ancillary system based on two-dimensional planning in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial // International Orthopaedics. 2019. Vol. 43, No. 11. P. 2529–2538. doi:10.1007/s00264-019-04357-3
51. Sheth U., Theodoropoulos J., Abouali J. Use of 3-dimensional printing for preoperative planning in the treatment of recurrent anterior shoulder instability // Arthrosc Tech. 2015. Vol. 4. e311-e316. PMID: 26759768.
52. Smoczok M., Starszak K., Starszak W. 3D printing as a significant achievement for application in posttraumatic surgeries - a literature review // Curr Med Imaging. 2021. Vol. 17, No. 7. P. 814-819. doi: 10.2174/157340561666620051000381. PMID: 32386498.
53. Tan G., Zhou Y., Sooriyaarachchi D. Musculoskeletal tissue engineering using fibrous biomaterials // Methods Mol Biol. 2021. Vol. 2193. P. 31-40. doi: 10.1007/978-1-0716-0845-6_4
54. The accuracy of a method for printing three-dimensional spinal models / Wu A.M., Shao Z.X., Wang J.S. [et al.] // PLoS One. 2015. Vol. 10, No. 4. e0124291. doi: 10.1371/journal.pone.0124291.
55. The accuracy of patient-specific instrumentation with laser guidance in a dynamic total hip arthroplasty: a radiological evaluation / Ferretti A., Iannotti F., Proietti L., [et al.] // Sensors. 2021. Vol. 21, No. 12. P. 4232. doi:10.3390/s21124232
56. The use of patient-specific instrumentation improves the accuracy of acetabular component placement / Buller L., Smith T., Bryan J. [et al.] // J Arthroplasty. 2013. №.28(4). P.631-636. doi: 10.1016/j.arth.2012.12.001. PMID: 23498350.
57. The use of physical biomodelling in complex spinal surgery / Izatt M.T., Thorpe P.L., Thompson R.G., [et al.] // Eur Spine J. 2007. Vol. 16, No. 9. P. 1507-1518. doi:10.1007/s00586-006-0289-3.
58. Three-dimensional analysis of accuracy of component positioning in total knee arthroplasty with patient specific and conventional instruments: a randomized controlled trial / De Vloo R., Pellikaan P., Dholander A. [et al.] // The Knee. 2017. Vol. 24, No. 6. P. 1469-1477. doi: 10.1016/j.knee.2017.08.059
59. Three-dimensional imaging and templating improve glenoid implant positioning / Iannotti J.P., Weiner S., Rodriguez E. [et al.] // J Bone Joint Surg Am. 2015. Vol. 97, No. 8. P. 651-658. doi: 10.2106/JBJS.N.00493.
60. Three-dimensional printing in orthopaedic surgery: current applications and future developments / Wixted C.M., Peterson J.R., Kadakia R.J., [et al.] // J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev. 2021. Vol. 5, No. 4. e20.00230-11. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-20-00230. PMID: 33877073; PMCID: PMC8059996.
61. Three-dimensional printing technology in orthopaedics / Skelley N.W., Smith M.J., Ma R. [et al.] // J Am Acad Orthop Surg. 2019. Vol. 27, No. 24. P. 918-925. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00746.
62. Trauner K.B. The emerging role of 3D

printing in arthroplasty and orthopedics // J Arthroplasty. 2018. Vol. 33. P. 2352-2354.

63. Use of 3D printing in complex spinal surgery: historical perspectives, current usage, and

future directions / Grant C.A., Izatt M.T., Labrom R.D. [et al.] // Tech Orthop. 2016. Vol. 31, No. 3. P. 172-180.

64. Uso de planificación preoperatoria e im-

presión 3D en ortopedia y traumatología: ingresando en una nueva era / Moya D., Gobbato B., Valente S. [et al.] // Acta Ortop Mex. 2022. Vol. 36, No. 1. P. 39-47. Spanish. PMID: 36099572.

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.23

УДК 616.1-616.16

А.А. Нурсеитова, К.А. Кравцова, А.А. Малахова,
С.Л. Аврусин, А.Г. Кудряшова, Т.С. Лихачёва,
О.В. Калашникова, И.С. Аврусин, Т.Е. Бурцева

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА КАПИЛЛЯРОСКОПИИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

В статье представлены современные данные о возможности использования метода капилляроскопии в диагностике системных заболеваний. Метод капилляроскопии может быть широко использован в педиатрии благодаря своим преимуществам – простоте, неинвазивности, относительно низкой стоимости, возможности повторного исследования.

Ключевые слова: капилляроскопия, микроциркуляция, педиатрия, ревматология, системные заболевания соединительной ткани, синдром Рейно, системная склеродермия, ювенильный дерматомиозит.

The article presents current data on the possibility of using capillaroscopy as a method of diagnostics of systemic diseases. Capillaroscopy can be widely used in pediatrics due to the following advantages: simplicity, non-invasiveness, relatively low cost, and possibility of repeated examination.

Keywords: capillaroscopy, microcirculation, pediatrics, rheumatology, systemic connective tissue diseases, Raynaud's syndrome, systemic scleroderma, juvenile dermatomyositis.

Для цитирования: Нурсеитова А.А., Кравцова К.А., Малахова А.А., Аврусин С.Л., Кудряшова А.Г., Лихачёва Т.С., Калашникова О.В., Аврусин И.С., Бурцева Т.Е. Использование метода капилляроскопии при диагностике системных заболеваний у детей. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 102-107. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.23>

ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2: **НУРСЕИТОВА Асель Абилсеитовна** – студентка 6 курса, ORCID 0009-0001-9269-5035, Nurseitova.2001@mail.ru, **КРАВЦОВА Кира Александровна** – студентка 6 курса, ORCID 0000-0002-0039-4180, kravtsova0756@mail.ru, **МАЛАХОВА Александра Алексеевна** – студентка 6 курса, ORCID 0009-0001-6964-3624, ivashchenkova_a@inbox.ru, **АВРУСИН Сергей Львович** – к.м.н., ст. лаборант, ORCID 0000-0002-0039-1799, avrusin4@gmail.com, **КУДРЯШОВА Анастасия Григорьевна** – студентка 6 курса, ORCID 0009-0008-3084-012X, kuleshova130302@gmail.com, **ЛИХАЧЁВА Татьяна Серафимовна** – ассистент кафедры, ORCID 0000-0002-0953-5453, tatianaSL@list.ru, **КАЛАШНИКОВА Ольга Валерьевна** – к.м.н., доцент, ORCID 0000-0002-8683-4270, koira7@yandex.ru, **АВРУСИН Илья Сергеевич** – к.м.н., ассистент кафедры, ORCID 0000-0002-4919-0939, avrusin95@gmail.com. **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., доцент, проф. Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова (677000, г. Якутск, ул. Кулаковского, 36), в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП (677000, г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3), ORCID 0000-0002-5490-2072, bourtsevat@yandex.ru.

Капилляроскопия представляет собой неинвазивный метод исследования микроциркуляции, основанный на визуализации капилляров через кожу, который играет ключевую роль в дифференциальной диагностике первичного и вторичного феномена Рейно, а также успешно используется для диагностики таких заболеваний, как системная склеродермия, ювенильный дерматомиозит, может быть использован для их стадирования и оценки активности. Также капилляроскопия может быть полезна для оценки микроциркуляции при других ревматических заболеваниях, таких как системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, ювенильный идиопатический / ревматоидный артрит, синдром Шегрена.

Современный этап развития капилляроскопии начался в 1980-х гг. с внедрением видеокапилляроскопии, что позволило проводить цифровой анализ изображений. К данному моменту разработаны стандартизированные критерии и протоколы оценки капилляроскопической картины у взрослых [19, 24, 27, 29, 30]. Однако всё ещё не-

достаточно исследований, посвящённых особенностям капилляроскопии у детей, хотя в последние годы активно ведутся работы по её стандартизации для несовершеннолетних пациентов [23, 33].

Метод капилляроскопии информативен при системных заболеваниях. Капилляроскопическими признаками микроангиопатии являются [29]:

- изменение плотности капилляров (в норме плотность капилляров 7 мм);
- изменения диаметра капилляров (в норме диаметр капилляра, как правило, не превышает 20 мкм);
- появление аваскулярных участков - аваскулярные зоны определяются при отсутствии 2 и более последовательных капилляров;
- микрогеморрагии - визуализируются в виде маленьких темных пятен, представляющих собой депо гемосидерина;
- неоангиогенез – новообразование капилляров (новообразованные капилляры могут быть представлены в виде спиралевидных, ветвистых или кустовидных капилляров);

- дезорганизация архитектоники капиллярной сети ногтевого ложа;
- изменение распределения капилляров и разнонаправленная ориентация капиллярных петель. Этот тип изменений является одним из характерных элементов поражения системы микроциркуляции при системных заболеваниях соединительной ткани.

Капилляроскопия активно применяется для диагностики системных заболеваний, таких как системная склеродермия, системная красная волчанка, дерматомиозит и другие аутоиммунные заболевания. Метод позволяет выявить ранние изменения микроциркуляции, нередко характерные для этих заболеваний, что важно для своевременной постановки диагноза.

У детей, как и у взрослых, нормальная капилляроскопическая картина ногтевого ложа представлена параллельным и регулярным расположением дистального ряда капилляров, имеющих форму открытой шпильки или буквы U, с более тонким плечом, представляющим артериальную ветвь, и более толстым плечом, представляющим венозную ветвь, и плотностью 7-17/мм, в среднем около 9 капилляров/мм.

Недавно были опубликованы новые данные по капилляроскопии у здоровых детей. В исследовании под руководством Bergkamp были выявлены различия в плотности капилляров у детей с разным цветом кожи: у детей с более темной кожей плотность капилляров была значительно ниже (до 5,9 капилляра/мм) [11].

Это важное открытие для клиницистов поможет верно интерпретировать, что является (не)нормальным у пациентов с разным этническим происхождением.

Основные особенности у детей заключаются в большей видимости субпапиллярного венозного сплетения, меньшем количестве капиллярных петель на миллиметр и большей частоте атипичных капиллярных петель. Эти различия должны быть известны и учитываться при оценке капилляроскопии у детей с ревматическими заболеваниями [13].

Что касается патологических изменений, то одним из основных, встречающихся при ревматических заболеваниях, являются микрокровоизлияния, свидетельствующие о нарушении целостности капилляров.

По результатам международного исследования, микрогеморрагии на капилляроскопии у детей значительно чаще встречались при ювенильном

дерматомиозите (85,3%), системном склерозе (84,6%), системной красной волчанке (80,0%) по сравнению со здоровыми детьми (39,2%) [23].

Краткие сведения об изменениях микроциркуляции при ревматологических заболеваниях представлены в таблице.

Метод капилляроскопии эффективен в отношении дифференциальной диагностики первичного (идиопатического) и вторичного синдрома Рейно. Синдром Рейно (СР) представляет собой эпизоды преходящей ишемии вследствие вазоконстрикции артерий, прекапиллярных артериол и кожных артерио-венозных шунтов под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса [2].

Первичный синдром Рейно является доброкачественным функциональным состоянием и характеризуется нормальной картиной капилляроскопии. При первичном СР выявляется функциональное нарушение в виде выраженного снижения скорости кровотока. Следует подчеркнуть, что диагностика первичного состояния не может быть основана исключительно на капилляроскопии. Для этого также требуются отсутствие воспалительных

изменений в крови и нормальный уровень антинуклеарных антител, а также отсутствие каких-либо других клинических симптомов.

В русскоязычной и иностранной литературе приводятся рекомендации, что капилляроскопию необходимо проводить каждые 12-24 месяца при первичном СР, поскольку у 10% таких пациентов развивается заболевание соединительной ткани, иногда спустя десятилетия [1, 15, 22, 25, 36].

Для вторичного СР характерны изменения числа, размеров и формы капиллярных петель, признаки деструкции капилляров, редукция капиллярной сети [1].

При склеродермии капилляроскопия выявляет характерные для этого заболевания изменения - гигантские капилляры, микроаневризмы, кровоизлияния [33, 34]. Системная склеродермия (ССД) является диффузным системным аутоиммунным заболеванием соединительной ткани, которое проявляется поражением сосудов микроциркуляторного русла и процессами усиленного фиброобразования [4].

Характерной чертой ССД является длительное прогрессирующее течение со специфическими изменениями

Возможные изменения микроциркуляции при различных ревматологических заболеваниях

Заболевание	Изменения, видимые при капилляроскопии
Синдром Рейно первичный	Выраженное снижение скорости кровотока
Синдром Рейно вторичный	Изменения числа, размеров и формы капиллярных петель Признаки деструкции капилляров Редукция капиллярной сети
Системная склеродермия	Гигантские капилляры Микроаневризмы Кровоизлияния
Системная красная волчанка	Увеличение длины петли капилляров Повышенная извитость Хорошо визуализированное субпапиллярное сплетение Дилатированные капилляры без аваскулярных участков
Дерматомиозит	Мегакапилляры Капиллярная потеря Дезорганизация капиллярного массива Кустистые капилляры Извилистые капилляры Кровоизлияния
Синдром Шегрена	Извилистые, неравномерные капилляры
Антифосфолипидный синдром	Изменение диаметра капилляров Симметричные микрогеморрагии
Ювенильный идиопатический артрит / ревматоидный артрит	Отсутствие выраженных структурных изменений капилляров Возможное наличие единичных расширенных капилляров Умеренное увеличение плотности капиллярной сети Сохранение общей архитектоники капиллярного рисунка

кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легкие, пищеварительный тракт, сердце, почки) [4, 7].

При системной склеродермии появляются капиллярные аномалии, которые развиваются в четко определенной последовательности, называемой паттерном склеродермии, которая коррелирует с поражением внутренних органов.

Выделяют три модели склеродермы: «ранняя», «активная» и «поздняя», которые отражают прогрессивный характер заболевания. «Ранняя» картина характеризуется наличием гигантов (однородно увеличенные капилляры с нормальной морфологией и диаметром 50 мкм и более) и не проявляется пониженной плотностью. «Активные» и «поздние» модели всегда имеют пониженную плотность (меньше 7 капилляров/мм). В «активной» модели потеря капилляров сочетается с гигантскими капиллярами, а в «поздней» модели потеря капилляров сочетается с аномальными формами [33, 34].

Три определенные модели последовательны и динамичны по мере прогрессирования заболевания и могут быть легко распознаны с помощью качественной оценки капилляроскопического изображения (рисунок).

Существует алгоритм Fast Track [34]: быстрый, простой и надежный алгоритм для различения «паттерна склеродермии» от «паттерна без склеродермии». Данный алгоритм включает в себя три правила: 1) нормальная плотность капилляров (более 7) и отсутствие гигантских капилляров позволяет классифицировать капилляроскопическую картину как «несклеродермальный паттерн»; 2) чрезвычайно пониженная плотность капилляров (менее трех капилляров) вместе с аномальными формами или наличие гигантских капилляров позволяет классифицировать капилляроскопическую картину как «паттерн склеродермии»; 3) если результаты изображения не соответствуют правилу 1 или правилу 2, то изображение автоматически сортируется как «паттерн без склеродермии».

Аномалии капилляров, наблюдаемые при ювенильной и взрослой ССД, сходны. В нескольких исследованиях сообщалось об одновременном наличии гигантских капилляров и аваскулярных участков у >60% детей с ювенильной ССД [13].

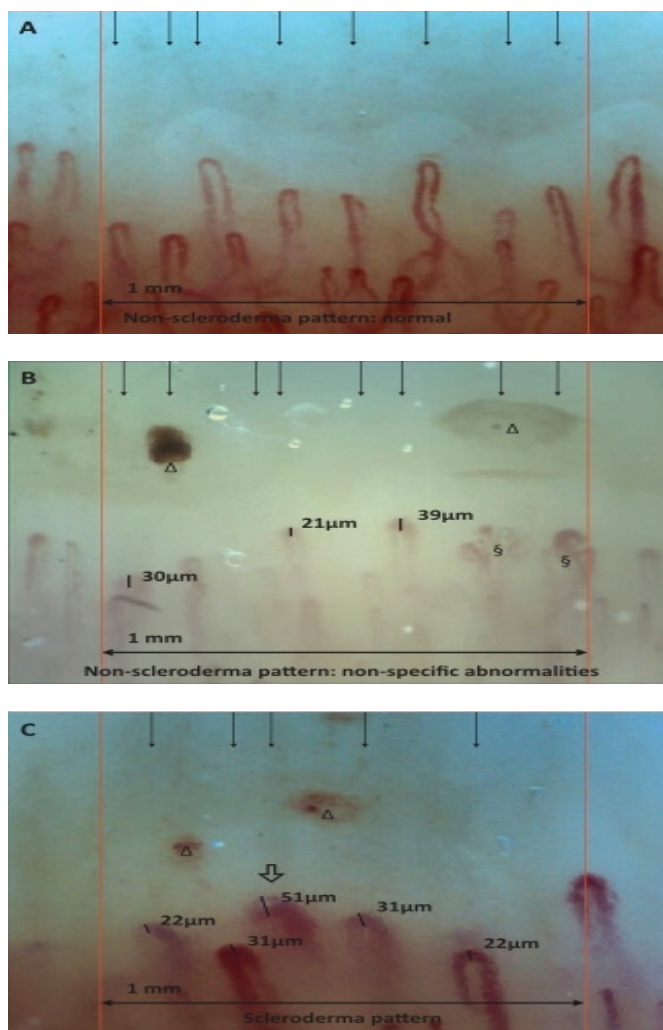
В международном многоцентровом исследовании Melsens et al. (2023)

были проанализированы различия капилляроскопических характеристик при различных ювенильных ревматических заболеваниях. Авторами установлено, что при ювенильном системном склерозе наблюдалось значительное снижение плотности капилляров до 5,2 капилляра/мм по сравнению с показателями здоровых детей (8,5 капилляра/мм), а также увеличение числа расширенных капилляров (1,8/мм против 0,5/мм у здоровых) [23].

Капилляроскопия ногтевого ложа может быть полезным методом для оценки микрососудистых изменений у пациентов с СКВ, однако чувствительность капилляроскопического метода

ниже у пациентов с СКВ, чем у пациентов с системной склеродермией, для которой существует надежный алгоритм для различия «паттерна склеродермии» от «паттерна без склеродермии». Микрососудистое поражение является важной особенностью СКВ.

Системная красная волчанка (СКВ) - системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, возникающее на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, характеризующихся гиперпродукцией аутоантител и их компонентов, и возникновения иммунного воспаления, следствием которого является полиорганное пора-



Стандартизированная оценка изображений нативной видеокapилляроскопии согласно международному консенсусу исследовательской группы EULAR по микроциркуляции при ревматических заболеваниях: А - пример «нормального» стереотипного паттерна: 8 капилляров/мм, без дилатаций, без гигантских капилляров, без аномальных форм, микрогеморрагии отсутствуют, интерпретация: нормальный паттерн (несклеродермический); В - пример «неспецифического» паттерна: 8 капилляров/мм, наличие 3 дилатаций/мм, без гигантских капилляров, наличие двух аномальных форм, микрогеморрагии присутствуют, интерпретация: неспецифические изменения (несклеродермический паттерн); С - пример «склеродермического» паттерна: 5 капилляров/мм, наличие гигантских капилляров, без аномальных форм, микрогеморрагии присутствуют, интерпретация: активный склеродермический паттерн [33]

жение [3]. СКВ считается одной из актуальных медицинских проблем среди детского и подросткового населения. В связи с мультиорганным поражением, волнообразным течением, сопровождающимися многими неспецифическими проявлениями (потеря массы тела, лихорадка, повышенная общая утомляемость), в настоящий момент ранняя диагностика СКВ по-прежнему представляет сложную и актуальную задачу [6, 35].

Е.И. Алексеева и соавт. определили, что данная патология редко дебютирует у детей в возрасте до 5 лет, подъем заболеваемости отмечается с возрастом 8-9 лет, а пик приходится на возраст 14-25 лет (средний возраст дебюта 11-12 лет) [5].

Cutulo M. и соавт. описали несколько вариантов капилляроскопической картины при СКВ: нормальный паттерн (с обычным распределением типичных капилляров), неспецифический паттерн (включающий аномалии, которые не соответствуют определению склеродермического паттерна) и склеродермический паттерн (гигантские капилляры, кровоизлияния, аваскулярные зоны) [28].

Пять исследований, включенных в один систематический обзор, пытались определить специфический паттерн СКВ на основании следующих признаков: увеличенная длина петли капилляров, повышенная извитость, хорошо визуализированное субкапиллярное сплетение, дилатированные капилляры без аваскулярных участков.

У детей, как и у взрослых с СКВ, капиллярные изменения преимущественно состоят из аномальной морфологии капилляров и кровоизлияний (до 88% пациентов при ювенильной СКВ). Голландские ученые отметили, что количество капиллярных кровоизлияний коррелирует с активностью заболевания (по SLEDAI) [9, 31].

Исследований, посвященных капиллярным аномалиям при ювенильном дерматомиозите, опубликовано не так много. Дерматомиозит - аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением поперечно-полосатой мускулатуры и кожи. Дерматомиозит является следствием «гуморальной атаки» против мышечных капилляров и малых артериол.

Ученые Garra V., Danese N., Rebella M. в своем исследовании зарегистрировали аномальные результаты капилляроскопии у 70% пациентов с дерматомиозитом [16]. В более чем 60-80% случаев паттерн аналогичен паттерну

при системной склеродермии. При ювенильном дерматомиозите (ЮДМ) на капилляроскопии отмечается больше кустовидных капилляров по сравнению с ювенильной ССД [13].

Для постановки диагноза «дерматомиозит» необходимо, как минимум, 2 из следующих критериев: мегакапилляры, капиллярная потеря, дезорганизация капиллярного массива, кустистые капилляры, извилистые капилляры и кровоизлияния [12].

В одном из крупных кросс-секционных исследований, включившем 58 пациентов, сообщалось об изменениях капилляров у пациентов с ЮДМ со средней продолжительностью заболевания 16,8 года, при этом сравнивались «активные» и «неактивные» пациенты. В этом исследовании плотность капилляров при ЮДМ была значительно ниже, чем в здоровом контроле. Низкая плотность капилляров (в среднем 5,9 капилляра/мм) и неоваскулярная (поздняя) картина, более распространенная у «активных» пациентов с ЮДМ, были связаны с активностью заболевания и его кожными и мышечными проявлениями [8].

Как у «активных» (90%), так и у «неактивных» (78%) пациентов наблюдалась капилляроскопическая картина склеродермии, при этом у пациентов с активной формой ЮДМ наблюдалась поздняя склеродермия [8].

По данным K. Melsens et al., схожие с системной склеродермией изменения также были выявлены при ювенильном дерматомиозите, где плотность капилляров составила 6,3 капилляра/мм, а количество расширенных капилляров достигало 1,5/мм, при этом отмечалось большее количество аномальных форм капилляров (0,9/мм) [23].

Капилляроскопия может быть использована при синдроме Шегрена. Синдром Шегрена - это системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся поражением желез внешней секреции: прежде всего, слезных, слюнных, потовых, сальных.

Примерно у 30% пациентов с синдромом Шегрена (СШ) развивается синдром Рейно [18]. В исследование под руководством Carobianco KG et al. было включено 40 пациентов с первичным СШ (16 с СР, 14 без СР и 10 с антицентромерными антителами), 20 со склеродермией (контрольная группа) и 40 здоровых людей. У пациентов с СШ и СР частота микрососудистых нарушений была выше, чем у пациентов

без СР. У 80% пациентов с антицентромерными антителами были обнаружены капилляроскопические признаки склеродермии [10].

В другом исследовании испанских ученых приняли участие 136 пациентов с первичным СШ. Были выявлены нормальные показатели капилляроскопии у 41%, неспецифические изменения - у 27% и склеродермический паттерн - у 10% обследуемых. Кроме того, изменения на капилляроскопии чаще встречались у пациентов с СШ и СР - 40% против 10% [26].

Исследование Lercara A. показало, что сниженная плотность капилляров наблюдается и у пациентов с ювенильным СШ, а также была обнаружена связь между капиллярными кровоизлияниями и низким уровнем С3 фракции комплемента. Синдром Рейно был отмечен только у 8 % пациентов этой когорты, хотя и размер выборки был достаточно мал [21].

Результаты капилляроскопии при антифосфолипидном синдроме (АФС) неспецифичны, и характерный паттерн пока не определен [14]. В основе АФС лежит невоспалительная васкулопатия. По данным исследования Alina Dima et al., диаметр капилляров у пациентов с АФС был значительно меньше, чем в контрольной группе, хотя различий в плотности капилляров и скорости кровотока обнаружено не было. В другом исследовании сообщалось о наличии симметричных микрогеморрагий при анализе капилляроскопии, и эти изменения были особенно значительными у пациентов с антикардиолипиновыми антителами как IgG, так и IgM [12].

Schonenberg-Meinema D. и соавт. описывают следующие капилляроскопические находки при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) [32]:

- отсутствие выраженных структурных изменений капилляров;
- возможное наличие единичных расширенных капилляров;
- умеренное увеличение плотности капиллярной сети;
- сохранение общей архитектоники капиллярного рисунка.

Ювенильный идиопатический артрит - артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет, при исключении другой патологии суставов (по классификации ILAR) [20].

Эти изменения могут быть более заметны в активной фазе заболевания.

Также стоит отметить, что «склеродермоподобный» паттерн у боль-

ных ювенильным артритом не наблюдается.

Таким образом, капилляроскопия является перспективным и целесообразным исследованием у детей, поскольку это простая, неинвазивная, доступная, легко выполняемая и легко повторяемая процедура, а также лучший метод для оценки микроангиопатии [12].

В перспективе развитие цифровых технологий и внедрение искусственного интеллекта (ИИ) позволят автоматизировать анализ капиллярных изображений, что повысит точность диагностики и расширит применение капилляроскопии в клинической практике.

Уже делаются шаги в этом направлении, нашедшие отражение в статье, где описано применение ИИ для оценки капилляроскопии у пациентов с ЮДМ [17].

Несмотря на ряд достижений в области капилляроскопии ногтевого ложа, остается проблемой отсутствие единообразия в ее применении из-за различий этнических групп, типов используемых устройств и оцениваемых параметров.

Капилляроскопию лунулы ногтя не всегда легко выполнить у детей, и обязательным условием является эффективное сотрудничество с пациентом. Педиатрическим пациентам может потребоваться длительное время для возникновения доверия и более убедительное заверение в том, что процедура будет безболезненной.

Заключение. Капилляроскопия представляет собой важный диагностический метод, особенно в контексте ревматологических системных заболеваний. Данный вид диагностики нашел применение и в педиатрической практике. Нормальный вид капилляров ногтевого ложа у детей схож с капилляроскопической картиной у здоровых взрослых, однако существует ряд различий – меньшее количество капиллярных петель на миллиметр, большая видимость субкапиллярного венозного сплетения и большая частота единичных геморагий и атипичных капилляров. Эти различия должны учитываться при оценке ногтевого ложа у детей с ревматологическими заболеваниями.

Метод капилляроскопии может быть широко использован в педиатрии благодаря своим преимуществам – простоте, неинвазивности, относительно низкой стоимости, возможности повторного исследования. Несмотря на свои ограничения, этот метод продол-

жает развиваться, предлагая врачам новые возможности для диагностики и мониторинга заболеваний. Современные технологии помогут улучшить точность и доступность капилляроскопии в будущем.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Алекперов Р.Т. Синдром Рейно как мультидисциплинарная проблема // Альманах клинической медицины. 2014. №35. С. 94-100. doi: 10.18786/2072-0505-2014-35-94-100
2. Алекперов Р.Т. Raynaud's Phenomenon: A Multidisciplinary Problem // Almanac of Clinical Medicine. 2014. No. 35. P. 94-100. doi: 10.18786/2072-0505-2014-35-94-100
3. Алекперов Р.Т., Старовойтова М.Н. Синдром Рейно в практике терапевта. РМЖ. 2010;27:1695
4. Алекперов Р.Т., Старовойтова М.Н. Raynaud's syndrome in the practice of a therapist. RMJ. 2010;27:1695
5. Клинические проявления системной красной волчанки у детей / Н.В. Подрезова [и др.] // Международный студенческий научный вестник. 2019. №3.
6. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children / Podrezova N.V., Sapova A.I., Matvienko E.V. [et al.] // International Student Scientific Bulletin. 2019. №3.
7. Особенности поражения микроциркуляторного русла при системной склеродермии / И.Н. Пенин [и др.] // Трансляционная медицина. 2016;3(2):54-60 https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-2-54-60.
8. Features of microvasculature damage in systemic sclerosis / Penin I.N. [et al.] // Translational Medicine. 2016;3(2):54-60. https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-2-54-60
9. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Ч. 1 / Е.И. Алексеева [и др.] // ВСП. 2018. №1. С. 19-37.
10. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Recommendations. Part 1 / Alexeeva E.I. [et al.] // Current Pediatrics. 2018; 17 (1): 19–37. doi: 10.15690/vsp.v17i1.18553
11. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Ч. 2 / Е.И. Алексеева [и др.] // ВСП. 2018. №1. С. 110-125.
12. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Recommendations. Part 2 / Alexeeva E.I. [et al.] // Current Pediatrics. 2018;17(2):110-125. https://doi.org/10.15690/vsp.v17i2.1877
13. Шихнебиев Д.А. Перекрестная форма системной склеродермии (системная склеродермия-дерматополимиозит) // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2020. №2(35). С. 58-63.
14. Shikhnebiev D.A. Crossed form of systemic sclerosis (systemic sclerosis-dermatomyositis) // Bulletin of the Dagestan State Medical Academy. 2020. №2(35). С. 58-63.
15. Assessment of microvascular abnormalities by nailfold capillaroscopy in juvenile dermatomyositis after medium- to long-term follow-up / Barth Z. [et al.] // Arthritis Care Res. 2018. Vol. 70(5). P. 768-776.
16. Clinical and Experimental Rheumatology. Bergkamp SC, Schonenberg-Meinema D, Nassar-Sheikh Rashid A et al. 08 Jun 2021, 39(5):1126-1131 https://doi.org/10.55563/clinexp-rheumatol/n4gkg1 PMID: 34128796.

17. Capobianco K.G., Xavier R.M., Brede-meier M. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjogren's syndrome: clinical and serological correlations // Clin Exp Rheumatol. 2005. Vol. 23. P. 789-794.
18. Correlations between capillary density and degree of skin pigmentation in healthy children analysed by nailfold video capillaroscopy / Bergkamp S.C. [et al.] // Quant Imag Med Surg. 2023. Vol. 13(6). P. 3938-3947.
19. Cortes S, Cutolo M. Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases. Acta Reumatol Port. 2007 Jan-Mar;32(1):29-36. PMID: 17450762.
20. Covaci S., Farkas O.M., Cochino A.V. Particularities of nailfold capillaroscopy in children – literature review. 68(1); 15-17. https://doi.org/10.37897/RJP.2019.1.3
21. Dancour M.A., Bottino D.A., Bouskela E. Nailfold videocapillaroscopy in primary antiphospholipid syndrome (PAPS). Rheumatology (Oxford) 2004; 43:1025-1027
22. Daniella Kadian-Dodov, Cold Hands or Feet: Is It Raynaud's or Not?, Medical Clinics of North America, Volume 107, Issue 5, 2023, Pages 829-844, ISSN 0025-7125, ISBN 9780443129773, https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.04.005.
23. Garra V., Danese N., Rebella M. Capillaroscopia en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes sistémicas // Rev Med Urug. 2012. Vol. 28. P. 89-98.
24. Artificial intelligence for nailfold capillaroscopy analyses - a proof of concept application in juvenile dermatomyositis. Kassani PH, Ehwerhemuepha L, Martin-King C, et al. Pediatr Res. 2024 Mar; 95(4):981-987. doi: 10.1038/s41390-023-02894-7. Epub 2023 Nov 22. PMID: 37993641.
25. Nailfold capillaroscopy in Sjogren's syndrome: a systematic literature review and standardised interpretation. K. Melsens, M.C. Leone, S. Paolino, et al.
26. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis a twenty year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Arthritis Rheum 2008;58:3902–12.
27. Krumrey-Langkammerer M, Häfner R. Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2001 Nov;28(11):2544-7. PMID: 11708431.
28. Lercara A., Malattia C., Hysa E., Gattorno M. et al. Microvascular status in juvenile Sjogren's disease: the first nailfold videocapillaroscopy investigation. Clin Rheumatol, 43 (2) (2024), pp. 733-741
29. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. Mannarino E, et al. Angiology. 1994 Jan;45(1):37-42. doi: 10.1177/000331979404500105. PMID: 8285382.
30. Melsens K., Smith V., Cutolo M. et al. Standardized nailfold capillaroscopy in children with rheumatic diseases: a worldwide study // Rheumatology. 2023. Vol. 62(4). P. 1605-1615.
31. Microvascular damage in autoimmune connective tissue diseases: a capillaroscopic analysis from 20 years of experience in a EU-LAR training and research referral centre for imaging. / Hysa E. [et al.] // RMD Open. 2023. Vol. 9.3.
32. Nagy Z, Czirkaj L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004;18:62-68.

26. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjögren's syndrome with and without Raynaud's phenomenon and/or positive anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies / Corominas H. [et al.] // *Rheumatol Int.* 2016. Vol. 36(3). P. 365-369.

27. Nailfold capillaroscopy for day-to-day clinical use: construction of a simple scoring modality as a clinical prognostic index for digital trophic lesions / Smith V. [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*, Vol. 70, 1, 2011, P. 180-183, ISSN 0003-4967, <https://doi.org/10.1136/ard.2010.132431>.

28. Nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and critical appraisal / Cutolo M. [et al.] // *Autoimmun Rev.* 2018. Vol. 17(4). P. 344-352.

29. Nailfold Videocapillaroscopy Alterations in Dermatomyositis and Systemic Sclerosis: Toward Identification of a Specific Pattern/ Andreina Manfredi [et al.] // *The Journal of Rheumatology* Aug 2016, 43 (8) 1575-1580; DOI: 10.3899/jrheum.160122

30. Peripheral and ocular microvascular alterations in systemic sclerosis: observations from capillaroscopic assessments, perfusion peripheral analysis, and optical coherence tomography angiography. // Cutolo C.A. [et al.] // *Rheumatol Int.* 2024. Vol. 44. P. 107-118.

31. Schonenberg-Meinema D., Bergkamp S.C., Nassar-Sheikh Rashid A. Nailfold capillary abnormalities in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study compared with healthy controls // *Lupus*. 2021. Vol. 30(5). P. 818-827.

32. Nailfold capillary scleroderma pattern may be associated with disease damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: important lessons from longitudinal follow-up. Schonenberg-Meinema D., Bergkamp S.C., Nassar-Sheikh Rashid A. et al. *Lupus Sci Med*, 2022; 9 (1)

33. Reliable detection of subtypes of nailfold capillary haemorrhages in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Schonenberg-Meinema D., Melsens K., Vanhaecke A.

et al. // *Clinical and experimental rheumatology*. 2021; 39 (5): 1126-1131.

34. Smith V., Cutolo M., Sulli A. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: integrating new findings // *Current Opinion in Rheumatology*. 2021. Vol. 33(2). P. 89-96.

35. T. Zhao, F.A. Lin, H.P. Chen Pattern of nailfold capillaroscopy in patients with systemic lupus erythematosus, *Arch Rheumatol*, 35 (4) (2020), pp. 568-574.

36. An EULAR study group pilot study on reliability of simple capillaroscopic definitions to describe capillary morphology in rheumatic diseases Smith V, Beeckman S, Herrick A.L., et al. *Rheumatology*. 2016; 55 (5) : 883-890

37. Gurfinkel Yu.I., Sasonko M.L., Priezzhev A.V. "Digital capillaroscopy as important tool for early diagnostics of arterial hypertension," *Proc. SPIE 9448, Saratov Fall Meeting 2014: Optical Technologies in Biophysics and Medicine XVI; Laser Physics and Photonics XVI; and Computational Biophysics*, 944804 (19 March 2015); <https://doi.org/10.1117/12.2180259>

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.24

УДК 616.89; 159.97

Т.М. Климова, Р.Н. Захарова, Т.М. Сивцева, Е.П. Аммосова, С.Г. Терентьева, А.А. Кузьмина, Д.Е. Васильева

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ И ПСИХОМЕТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОПРОСНИКА DASS 42 В ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

КЛИМОВА Татьяна Михайловна – к.м.н., доцент, Медицинский ин-т Северо-Восточного федеральн. ун-та им. М.К. Аммосова; с.н.с. ЯНЦ КМП, 677000, г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3, biomedikt@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2746-0608, ответств. за переписку;

Науч.-исслед. центр Медицинского ин-та СВФУ им. М.К. Аммосова, 677013, г. Якутск, ул. Ойунского, 27; **ЗАХАРОВА РАИСА НИКОЛАЕВНА** – к.м.н., в.н.с., руковод. НИЦ, prn.inst@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1395-8256, **СИВЦЕВА ТАТЬЯНА МИХАЙЛОВНА** – к.б.н., в.н.с., tm.sivtseva@s-vfu.ru, ORCID: 0000-0002-1501-7433, **АММОСОВА ЕЛЕНА ПЕТРОВНА** – к.м.н., в.н.с., ammosovael@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7973-6103. **ТЕРЕНТЬЕВА САИНА ГРИГОРЬЕВНА** – м.н.с., terentevassg@s-vfu.ru, ORCID: 0009-0007-6075-1155; **КУЗЬМИНА Ариана Афанасьевна** – к.фарм.н., зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск, ул. Беллинского, д. 58, aakuzmina63@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5220-0766; **ВАСИЛЬЕВА Диана Егоровна** – студент 5 курса МИ СВФУ, vasdiana@icloud.com.

Целью исследования была оценка распространенности патологических эмоциональных состояний и психометрических свойств опросника DASS 42 в двух группах населения Республики Саха (Якутия): работников АК «АЛРОСА» г. Мирный и жителей двух сельских районов. Результаты исследования показали, что женщины характеризовались более высокими баллами по всем шкалам опросника DASS 42, чем мужчины, и большей частотой тревожности и признаков стресса. Не установлено статистически значимой зависимости баллов шкал и частоты нарушений психоэмоциональной сферы от возраста и места проживания. Опросник показал надежность и конструктивную валидность, отсутствие культурных различий в восприятии вопросов теста среди разных групп населения Республики Саха (Якутия). Результаты исследования психометрических характеристик опросника DASS-42 свидетельствуют о возможности его использования в качестве инструмента для скрининга депрессии, тревоги и стресса среди населения Якутии.

Ключевые слова: депрессия, тревога, стресс, DASS 42, психометрические свойства, Республика Саха (Якутия)

The aim of the study was to assess the prevalence of pathological emotional states and psychometric properties of the DASS 42 questionnaire in two groups of the population of the Republic of Sakha (Yakutia): employees of ALROSA in Mirny and residents of two rural areas. The results of the study showed that women had higher scores on all scales of the DASS 42 questionnaire than men, and a higher frequency of anxiety and signs of stress. No statistically significant dependence of scale scores and the frequency of psychoemotional disorders on age and place of residence was found. The questionnaire showed reliability and construct validity, the absence of cross-cultural differences in the perception of test questions among different groups of the population of the Republic of Sakha (Yakutia). The results of the study of the psychometric characteristics of the DASS-42 questionnaire indicate the possibility of its use as a tool for screening depression, anxiety and stress among the population of Yakutia.

Keywords: depression, anxiety, stress, DASS 42, psychometric properties, Republic of Sakha (Yakutia)

Для цитирования: Климова Т.М., Захарова Р.Н., Сивцева Т.М., Аммосова Е.П., Терентьева С.Г., Кузьмина А.А. Васильева Д.Е. Распространенность патологических эмоциональных состояний и психометрические свойства опросника DASS 42 в группах населения Республики Саха (Якутия). Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 107-110. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.24>

Введение. По данным исследования Глобального бремени болезней, тревожные и депрессивные расстройства широко распространены во всех возрастных группах во всем мире, и их вклад в общее бремя болезней растет [8]. Основное бремя этих заболеваний измеряется в таких показателях, как «годы, прожитые с инвалидностью» (years lived with disability, YLD) и «годы жизни с поправкой на инвалидность» (disability-adjusted life-years, DALY). По величине YLD в 2021 г. депрессивные расстройства занимали второе место, а тревожные расстройства были на шестом месте среди всех заболеваний. За период с 2010 по 2021 г. стандартизированные по возрасту показатели DALY увеличились на 16,4% для депрессивных расстройств и на 16,7% для тревожных расстройств (GBD, 2021) [7, 8].

Республика Саха (Якутия) относится к регионам с экстремальными климатическими условиями, где такие факторы, как холод, сезонное снижение уровня естественной освещенности, недостаточное социально-экономическое развитие территорий, низкий уровень жизни, способствуют развитию стресса, тревоги и депрессии [2, 11-13]. Для разработки эффективных стратегий в области психического здоровья необходима оценка ситуации в разных группах населения, что требует использования надежных инструментов для диагностики этих состояний. В связи с этим **целью** исследования была оценка распространенности депрессии и тревожных расстройств, а также психометрических свойств опросника DASS 42 в группах населения Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования. В анализ были включены данные двух групп населения в возрасте 20 лет и старше: работников АК «АЛРОСА» г. Мирный (группа 1) - 252 чел. и жителей Чурапчинского, Таттинского районов (группа 2) - 114 чел., всего 366 чел. (267 женщин и 99 мужчин). Опросник заполнялся в бумажном виде. Одним из разделов программы была оценка психоэмоционального состояния респондентов по опроснику депрессии, тревоги и стресса (Depression, Anxiety, and Stress Scale-42, DASS-42). DASS-42 содержит три шкалы, предназна-

ченных для диагностики депрессии, тревоги и стресса [9, 10].

В анализе также использованы Итоги Всероссийской переписи населения 2020 г. [1].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics, v.26. Категориальные переменные представлены в виде частоты и процентного распределения в формате n (%), количественные переменные в виде квартильного распределения (Me (Q1-Q3)). При сравнении групп использовали критерии Пирсона χ^2 , Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса. Для оценки взаимосвязи между количественными или порядковыми переменными использован ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Для оценки надежности теста была рассчитана альфа Кронбаха. Факторный анализ проводился с использованием метода главных компонент. Критическое значение уровня статистической значимости (p) принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение. Женщины и мужчины были сопоставимы по возрасту, медианные значения и интерквартильные размахи возраста составили 47 (41–58,5) лет у мужчин и 47 (38,5–61) лет у женщин (p=0,896). У женщин статистически значимо чаще отмечались более высокие баллы по трем шкалам опросника DASS 42 (табл. 1).

При оценке распределения респондентов в зависимости от значения набранного суммарного балла по каждой из 3 шкал симптомы тревожности разной степени тяжести выявлены у 34%, признаки депрессивных расстройств – у 17, стресса – у 24% опрошенных респондентов. В литературе имеются свидетельства о большей частоте тревожности, депрессии и стресса у жителей северных территорий, чем у жителей других широт. Это связывают с комплексом факторов, таких как климатические, биологические и социально-экономические. Например, дефицит солнечного света и нарушение циркадных ритмов, дефицит витамина D, ограниченные возможности социализации и физической активности, низкое качество жизни, ограниченный доступ к медицинской, психологической помощи, стресс из-за изменения традиционного уклада жизни, социальных трансформаций, нарушение сна и др. [2, 11-13].

Распределение по полу показало наличие признаков депрессивных расстройств у 18% женщин и 14% мужчин (p=0,385), симптомов тревожности у 40 и 18% (p<0,001), стресса у 28 и 13% соответственно (p=0,003). В табл. 2 представлено распределение респондентов по тяжести выявленных нарушений. При этом если учитывать частоту выраженных (тяжелых и очень тяжелых) нарушений, то между мужчи-

Таблица 1

Оценка баллов и внутренняя согласованность вопросов внутри шкал опросника DASS 42

Показатель	Женщины	Мужчины	Оба пола	P
Депрессия				
Me (Q1; Q3)	4 (1–8)	2 (0–6)	4 (1–8)	< 0,001
Альфа Кронбаха	0,88	0,88	0,88	
Тревога				
Me (Q1; Q3)	6 (3–11)	3 (1–7)	5 (2–10)	< 0,001
Альфа Кронбаха	0,84	0,85	0,85	
Стресс				
Me (Q1; Q3)	9 (4–15)	4 (1–11)	8 (3–14)	< 0,001
Альфа Кронбаха	0,92	0,93	0,93	

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q₁; Q₃). В табл. 1-2: p - достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении мужчин и женщин.

нами и женщинами статистически значимых различий не выявлено.

В целом 43% женщин и 21% мужчин ($p < 0,001$) имеют признаки либо депрессии, либо тревожности, симптомы стресса отмечаются у 28 и 13% соответственно ($p = 0,003$).

В многочисленных исследованиях в разных странах и культурах была показана большая частота показателей депрессии среди женщин [4, 8]. В том числе это было отмечено и в якутской популяции другими исследователями [3]. Причины этого продолжают изучаться в контексте влияния социальных установок, изменения уровня гормонов яичников и т.д. [4].

Баллы трех шкал опросника слабо отрицательно коррелировали с возрастом респондентов (табл. 3). Сравнение возрастных групп не выявило статистически значимых различий в баллах шкал и частоте патологических эмоциональных состояний.

Между баллами шкал опросника наблюдалась сильная положительная корреляция на уровне 0,76-0,78.

К психометрическим свойствам опросников относят надежность, валидность, чувствительность к изменениям. Формат данного исследования позволяет изучить надежность в виде внутреннего постоянства и конструктивную валидность опросника. Для проверки внутренней согласованности теста была рассчитана альфа Кронбаха. При включении всех 42 вопросов значение альфы Кронбаха в группе в целом было равно 0,95 (у женщин 0,95, мужчин 0,96), что свидетельствует о высокой степени согласованности характеристик, описывающих объект. При аналогичном анализе внутри каждой из 3 шкал альфа Кронбаха составила для депрессии 0,88, для тревоги - 0,85 для стресса - 0,93 (табл. 1).

Для проверки валидности исходных подшкал был проведен факторный анализ с использованием метода главных компонент, для вращения факторов использован метод Varimax с нормализацией Кайзера. Пригодность исходных данных для факторного анализа проводилась по значению теста Кайзера-Мейера-Олкина (КМО), который составил 0,94. Трехфакторное решение содержало 48% от общей дисперсии, четырехфакторное - 52%.

Для оценки конструктивной валидности опросника DASS 42 проведен анализ корреляционных связей баллов шкал опросника с внешними критериями, в качестве которых были использованы вопросы анкеты о частоте нарушений сна (табл. 4):

Таблица 2

Распределение опрошенных по категориям шкал опросника DASS 42 в зависимости от половой принадлежности

Пол	Категория тяжести				
	норма	средняя	умеренная	тяжелая	очень тяжелая
Депрессия					
Женщины	219 (82,0)	21 (7,9)	20 (7,5)	6 (2,2)	1 (0,4)
Мужчины	85 (85,9)	9 (9,1)	3 (3,0)	2 (2,0)	0 (0,0)
Оба пола	304 (83,1)	30 (8,2)	23 (6,3)	8 (2,2)	1 (0,3)
р	0,569				
Тревожность					
Женщины	159 (59,6)	23 (8,6)	54 (20,2)	19 (7,1)	12 (4,5)
Мужчины	81 (81,8)	7 (7,1)	5 (5,1)	6 (6,1)	0 (0,0)
Оба пола	240 (65,6)	30 (8,2)	59 (16,1)	25 (6,8)	12 (3,3)
р	<0,001				
Стресс					
Женщины	192 (71,9)	32 (12,0)	31 (11,6)	9 (3,4)	3 (1,1)
Мужчины	86 (86,9)	9 (9,1)	3 (3,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
Оба пола	278 (76,0)	41 (11,2)	34 (9,3)	9 (2,5)	4 (1,1)
р	0,019				

Примечание. Данные представлены в виде n (%).

Таблица 3

Корреляционные связи между шкалами опросника DASS 42

Шкала		Возраст	Депрессия	Тревога	Стресс
Депрессия	r	-0,14	1	0,77	0,78
	p	0,006		<0,001	<0,001
Тревога	r	-0,14	0,77	1	0,76
	p	0,009	<0,001		<0,001
Стресс	r	-0,19	0,78	0,76	1
	p	<0,001	<0,001	<0,001	

Примечание. В табл. 3-4: r – величина коэффициента корреляции Спирмена, p – уровень значимости коэффициента корреляции.

Таблица 4

Корреляционные связи между баллами шкал опросника DASS 42 и внешними критериями

Домен		Внешние критерии		
		Частота проблем с засыпанием	Частота частых пробуждений в течение ночи	Частота слишком раннего просыпания утром
Депрессия	N	365	364	363
	r	0,251	0,194	0,087
	p	<0,001	<0,001	0,100
Тревога	N	365	364	363
	r	0,285	0,265	0,191
	p	<0,001	<0,001	<0,001
Стресс	N	365	364	363
	r	0,221	0,196	0,087
	p	<0,001	<0,001	0,097

Таблица 5

Показатели согласованности между баллами шкал опросника DASS 42 в 2 группах

Показатель/шкала	Группа 1: работники АК АЛРОСА г. Мирный	Группа 2: жители Таттинского и Чурапчинского районов
Доля лиц, для которых русский язык родной, по данным ВПН 2020	78,8%	0,27-0,58%
Альфа Кронбаха;		
депрессия	0,89	0,88
тревога	0,84	0,87
стресс	0,93	0,93
Все вопросы опросника	0,96	0,95

1. Как часто за последние 4 недели у Вас были проблемы с засыпанием?

2. Как часто за последние 4 недели у Вас были частые пробуждения в течение ночи?

3. Как часто за последние 4 недели вы просыпались слишком рано утром?

Респонденты оценивали свое состояние по следующим градациям: Ни разу - 1; Иногда - 2; Часто - 3; Почти всегда - 4; Постоянно - 5.

Выбор нарушений сна для изучения конструктивной валидности опросника был обусловлен сведениями о двусторонней связи между нарушениями сна и депрессией, тревожными расстройствами. Как депрессия, тревога могут приводить к бессоннице, так и бессонница может привести к депрессии и тревоге. У 90% пациентов с депрессией и 50% лиц с тревожной наблюдаются жалобы на нарушение сна [5, 6].

Анализ показал, что баллы по депрессии положительно коррелируют с частотой нарушений по 1 и 2 вопросу (табл. 4). Тревожность коррелировала с частотой всех трех видов нарушения сна. Баллы по стрессу показали такую же корреляционную зависимость, как и депрессия.

Кроме гендерного и возрастного аспекта в данном исследовании был оценен кросс-культурный аспект русскоязычной версии опросника. Группа работников из Мирнинского района (группа 1) представляет собой городское население, а жители Чурапчинского и Таттинского районов (группа 2) – сельское. По данным ВПН 2020 г., среди указавших родной язык в Мирнинском районе русский язык как родной был указан у 78,8%, в Таттинском - у 0,58%, в Чурапчинском районе - у 0,27% [1]. Анализ не выявил статисти-

чески значимых различий в частоте депрессии, тревожности и стресса между группами ($p > 0,05$). При этом нельзя исключить, что могут иметься некоторые различия в восприятии вопросов, связанные с принадлежностью к разным культурам. В связи с этим в этих группах была изучена внутренняя согласованность опросника в целом, а также вопросов отдельных шкал. Анализ показал, что по альфе Кронбаха показатели согласованности были высокими в обеих группах и практически не различались (табл. 5).

Заключение. Таким образом, при использовании опросника депрессии, тревоги и стресса DASS-42 в исследованных группах городского и сельского населения Республики Саха (Якутия) симптомы тревожности разной степени тяжести были выявлены у 34%, признаки депрессивных расстройств – у 17%, стресса – у 24% респондентов. При этом женщины характеризовались более высокими баллами по всем шкалам опросника DASS 42, чем мужчины, и большей частотой тревожности (40 и 18% соответственно, $p < 0,001$) и признаков стресса (28 и 13% соответственно, $p = 0,003$). Анализ не выявил статистически значимой зависимости баллов шкал и частоты нарушений психоэмоциональной сферы от возраста и места проживания. Выявленная высокая частота патологических эмоциональных состояний требует дальнейших исследований. Опросник показал надежность и конструктивную валидность, отсутствие кросс-культурных различий в восприятии вопросов теста среди разных групп населения Республики Саха (Якутия). Результаты исследования психометрических характеристик опросника DASS-42 свидетельствуют

о возможности его использования в качестве инструмента для скрининга депрессии, тревоги и стресса среди населения Якутии.

Исследование проведено в рамках базовой части государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ по теме «Генетические особенности населения Северо-Востока России: реконструкция генетической истории, механизмы адаптации и старения, возрастзависимые и наследственные заболевания» (проект FSRG-2023-0003).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Итоги Всероссийской переписи населения 2020 г. Том 5. Национальный состав и владение языками <https://14.rosstat.gov.ru/folder/179476>
2. The results of the 2020 All-Russian Population Census. Volume 5. National composition and language proficiency <https://14.rosstat.gov.ru/folder/179476>
3. Лобова В.А. Психологический статус коренных и некоренных жителей северного региона с учетом фактора здоровья / В.А. Лобова // Культурные и филологич. аспекты генезиса и трансформации историч. общностей коренных народов Югры. Тюмень: ООО "Формат", 2014. С. 214-225. EDN NRRPVQ.
4. Lobova, V.A. Psychological status of indigenous and non-indigenous residents of the northern region taking into account the health factor / V. A. Lobova // Cultural and philological aspects of the genesis and transformation of historical communities of indigenous peoples of Yurga. Tyumen: ООО "Format", 2014. P. 214-225
5. Поиск факторов, повышающих риск развития тревожных и депрессивных расстройств в якутской популяции / А. В. Крылов, Н. И. Павлова, А. А. Бочуров [и др.] // Якутский медицинский журнал. 2024. № 4(88). С. 16-20. – DOI 10.25789/YMJ.2024.88.04.
6. Search for factors increasing the risk of developing anxiety and depressive disorders in the Yakut population / A. V. Krylov, N. I. Pavlova, A. A. Bochurov [et al.] // Yakut Medical Journal. 2024. No. 4(88). P. 16-20.
7. Albert PR. Why is depression more prevalent in women? J Psychiatry Neurosci. 2015 Jul;40(4):219-21. doi: 10.1503/jpn.150205. 3
8. Chellappa SL, Aeschbach D. Sleep and anxiety: From mechanisms to interventions. Sleep Med Rev. 2022 Feb;61:101583. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101583. 4
9. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. J Cell Mol Med. 2019;23:2324-2332. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14170> 5
10. Global Burden of Disease 2021: mental health messages. The Lancet Psychiatry, The Lancet Psychiatry, Volume 11, Issue 8, 573 6
11. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (Accessed 14 February 2025) 7
12. Lovibond PF, Lovibond SH. The structure of negative emotional states: comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories.

Behav Res Ther. 1995 Mar;33(3):335-43. doi: 10.1016/0005-7967(94)00075-u. 8

10. Lovibond, S.H. & Lovibond, P.F. (1995). Manual for the Depression Anxiety Stress Scales. (2nd. Ed.) Sydney: Psychology Foundation. 9

11. McGrath-Hanna NK, Greene DM, Tavernier RJ, Bult-Ito A. Diet and mental health in the

Arctic: is diet an important risk factor for mental health in circumpolar peoples?--a review. Int J Circumpolar Health. 2003 Sep;62(3):228-41. doi: 10.3402/ijch.v62i3.17560. PMID: 14594198.

12. Partonen T, Lönqvist J. Seasonal affective disorder. Lancet. 1998 Oct 24;352(9137):1369-

74. doi: 10.1016/S0140-6736(98)01015-0. PMID: 9802288.

13. Petrov A.N., BurnSilver Sh., Chapin III F. St., Fondahl G., Graybill J.K., Keil K., Nilsson A.E., Riedlsperger R., Schweitzer P. Arctic Sustainability Research: Past, Present and Future" (2017). London: Routledge. 120 p.

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.25

УДК 616.36-003.826:[616.98:578.834.1]

О.В. Тирикова, Д.В. Судьярова, Н.Б. Эльмуродова

ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК ФАКТОР РИСКА НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Изучено влияние жировой болезни печени (ЖБП) на нарушения гемостаза при COVID-19. У 30% умерших от COVID-19 были выявлены нарушения гемостаза. ЖБП чаще всего встречалась (19%) у умерших от COVID-19 и имевших нарушение гемостаза, чем у умерших от COVID-19 без нарушения гемостаза (12%) $p = 0,019$. Таким образом, результаты исследования показали статистическую значимость патологии системы гемостаза в структуре смертности от COVID-19.

Ключевые слова: жировая болезнь печени (ЖБП), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), COVID-19, нарушение гемостаза, тромбоз

The effect of fatty liver disease (FLD) on hemostasis disorders in COVID-19 was studied. Hemostasis disorders were detected in 30% of COVID-19 deaths. FLD was more common (19%) in COVID-19 deaths with hemostasis disorders than in COVID-19 deaths without hemostasis disorders (12%), $p = 0.019$. Thus, the study results showed statistical significance of hemostasis pathology in the COVID-19 mortality structure.

Keywords: fatty liver disease (FLD), pulmonary embolism (PE), COVID-19, hemostasis disorder, thrombosis.

Для цитирования: Тирикова О.В., Судьярова Д.В., Эльмуродова Н.Б. Жировая болезнь печени как фактор риска нарушения гемостаза у пациентов с COVID-19. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 111-114. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.25>

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является самым частым заболеванием печени во всех странах, распространенность которого достигает 20-30% и продолжает увеличиваться [1]. Учитывая, что далеко не всегда возможно четкое определение этиологического фактора в развитии жирового поражения печени, а морфологически алкогольная и неалкогольная жировые болезни печени неотличимы, многие ученые используют термин «жировая болезнь печени» (ЖБП), или стеатозная болезнь печени [3].

В 2020 г. было опубликовано международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее новое адаптивное понятие – МАЖБП: мета-

болически ассоциированная жировая болезнь печени (Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease). Предложенная трактовка заболевания позволяет не только подчеркнуть системность и многофакторность патогенеза унифицированного поражения печеночной паренхимы (например, взаимосочетание дисметаболических и алиментарно-токсических), но и персонализировать объемы и направления лечебно-диагностической помощи при различных клинических вариантах МАЖБП-ассоциированной коморбидности [13]. Но в клинических рекомендациях 2024 г. используется понятие неалкогольная жировая болезнь печени.

Масштабы распространенности ЖБП увеличивают интерес учёных к изучению патологии, что сопровождается ежегодным увеличением числа публикаций на эту тему. Так, только на страницах электронной медицинской библиотеки PubMed за период с 2000 по 2023 г. по запросу «nonalcoholic fatty liver disease» имеется 38854 публикации, из них 4678 опубликованы в 2023 г.

Было замечено и доказано, что НАЖБП связана с более низкой продолжительностью жизни, главной при-

чиной которой является смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, что вызвало интерес к данной патологии кардиологов [1, 2].

Указывается на связь между ЖБП и развитием сердечно-сосудистой патологии, и одним из наиболее важных патофизиологических звеньев является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [5]. Установлено, что частота встречаемости ЭД среди пациентов со стеатозом и стеатогепатитом достигает 77 и 82% соответственно [14].

Одним из базовых механизмов развития дисфункции эндотелия выступает изменение синтеза и высвобождения эндотелиального оксида азота (NO), одного из наиболее значимых регуляторов эндотелиально-вазальной системы. Ведущей причиной дефицита NO считается разрушение или захват NO свободными радикалами. Избыточное образование свободных радикалов, нарушающих эндотелий-зависимое расслабление сосудов и усиливающих сократительные реакции гладкой мышцы, запускается в результате активации химических реакций, в том числе перекисного окисления липидов (ПОЛ). В то же время образовавшиеся продукты ПОЛ: малондальдегид и 4-гидроксинафенал,

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1: **ТИРИКОВА Олеся Владимировна** – ассистент кафедры, otirikova@mail.ru, ORCID: 0009-0001-7381-4084, **СУДЬЯРОВА Диана Викторовна** – студентка 6 курса, d.sudyarova@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-3255-8159, **ЭЛЬМУРОДОВА Нодира Баходуровна** – студентка 6 курса, nodira.elmurodova@inbox.ru, ORCID: 0009-0008-5283-613X

запускают образование коллагена, но уже в стенках сосудов [12].

В период с 2020 г. по настоящее время с появлением новой коронавирусной инфекции COVID-19, носившей характер пандемии и сопровождавшейся высокой смертностью, было отмечено, что значительная доля неблагоприятных исходов обусловлена катастрофой в системе гемостаза, в том числе тромбозами церебральных, коронарных и мезентериальных сосудов, одним из звеньев патогенеза которых является эндотелиальная дисфункция. Научные публикации по всему миру сообщают об увеличении частоты тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) среди реанимационных пациентов. В частности, было показано, что в 2020 г., во время пандемии COVID-19, частота ТЭЛА среди реанимационных пациентов составила 20,6%, что более чем в 3 раза превысило количество аналогичных случаев в 2019 г. - 6,1% [15].

Предполагаемой причиной сосудистых тромбозов у пациентов с COVID-19 является непосредственно повреждение эндотелия вирусом. Вовлечение в воспалительный процесс межклеточного вещества и последующее воздействие на субэндотелиальный матрикс, содержащий тканевый фактор (ТФ) и коллаген, вызывает активизацию каскада свертывания по внешнему пути. Воздействие ТФ и коллагена приводит к образованию тромбина и превращению фибриногена в фибрин, который вместе с агрегатами тромбоцитов образует тромбы [9].

Вышеизложенное доказывает, что механизмы геморрагических и тромботических осложнений, в т.ч. ТЭЛА, у пациентов, страдающих новой коронавирусной инфекцией, недостаточно изучены и доказаны, серьезность проблемы не может быть недооценена, и исследования в этом направлении активно продолжаются.

Однако нам не удалось обнаружить информацию о том, насколько подвержены геморрагическим и тромботическим осложнениям пациенты с ЖБП и COVID-19.

Цель исследования: изучить влияние ЖБП на нарушение гемостаза при COVID-19.

Материалы и методы. С целью изучения ассоциации жировой болезни печени с нарушением гемостаза у пациентов с COVID-19 был проведен ретроспективный анализ результатов 760 аутопсий, выполненных в 2021 г. на базе ГБУЗ «Иркутское областное

бюро судебно-медицинской экспертизы». Понятие ЖБП было использовано в связи с невозможностью проведения дифференциальной диагностики НАЖБП и алкогольной болезни печени (АБП) по данным гистологии печени и недостаточности анамнестических данных.

Объектом исследования явилась медицинская документация – «Акт патологоанатомического вскрытия», на основании которого изучались причины смерти, гистологические данные поражения печени и сердечно-сосудистой системы (сосудов и состояние миокарда) у лиц, умерших от COVID-19.

Критерии включения: наличие в протоколах данных по морфологическому исследованию печени и сердечной мышцы, сосудов, положительный тест на COVID-19.

Критерии исключения: неполная информация о возрасте, причине смерти, возраст младше 17 лет.

Статистический анализ полученных данных выполняли в программе Statistica 13 for Windows. Данные в группах обрабатывались классическими для медико-биологических работ способами с применением критериев параметрической и непараметрической статистики (t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, ф-критерий Фишера, χ^2). Для расчета относительного риска также строили четырехпольную таблицу сопряженности, исходя из количества исследуемых, имеющих определенные значения факторного и результативного признаков.

Рассчитывали границы доверительного интервала - 95% ДИ. Сравнивали значения относительного риска и гра-

ниц доверительного интервала с единицей.

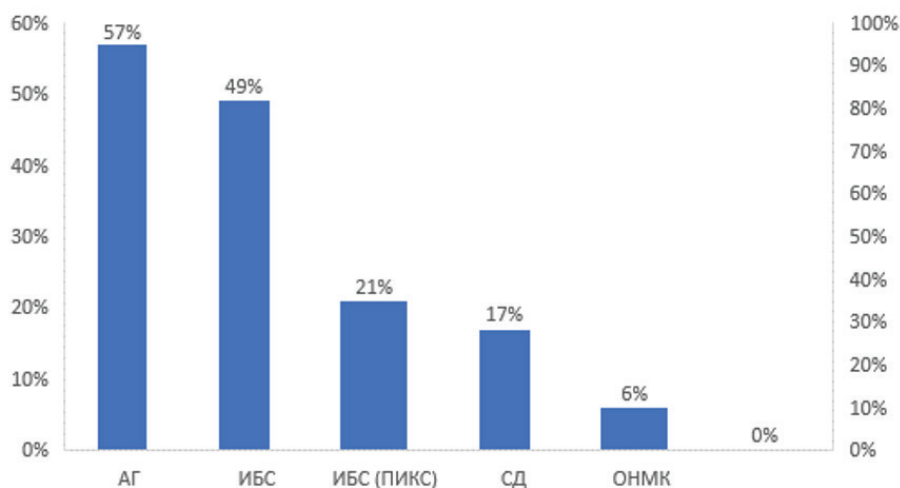
Результаты и обсуждение. Проведен ретроспективный анализ 760 аутопсий пациентов с COVID-19 в 2021 г. Мужчин 370 (49%), возраст 66,0 [57,0; 74,0] лет; женщин 390 (51%), возраст 68,5 [60,0; 76,0] лет, женщины были значимо старше, чем мужчины ($p=0,015$).

ЖБП была выявлена в 106 (14%) случаях, мужчин было 59 (57%), женщин – 47 (43%). Сердечно-сосудистая патология и ЖБП были выявлены в 51 (48%) случае, из них артериальная гипертензия составила 29 (57%) случаев, ишемическая болезнь сердца – 24 (49%), постинфарктный кардиосклероз – 10 (21%), острое нарушение мозгового кровообращения – 3 случая (6%), сахарный диабет 2 типа – 7 (17%) случаев (рисунок).

Нарушение гемостаза среди всех умерших от COVID-19 было выявлено в 227 (30%) случаях, возраст 68,0 [59,0; 76,0]. У мужчин нарушение гемостаза встречалось значительно чаще, чем у женщин: в 122 и 105 случаях соответственно ($p=0,015$).

Нарушение гемостаза имели следующие проявления: мезентериальный тромбоз – 12 (2%); тромбоз глубоких вен нижних конечностей – 28(4%); ишемический инсульт – 14 (2%); ТЭЛА – 100 (13%); ДВС-синдром – 73(10%).

Избыточная масса тела и ожирение среди всех умерших от COVID-19 ($n=760$) выявлены в 232 (31%) случаях, а среди имевших нарушение гемостаза ($n=227$) - в 65 (29%) случаях. Значимых различий по частоте выявления ожирения среди умерших от COVID-19 (в зависимости от наличия или отсут-



Коморбидность сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа у пациентов с ЖБП и COVID-19

ствия геморрагических осложнений) не выявлено ($p=0,47$).

Среди умерших от COVID-19, имевших нарушение гемостаза ($n=227$), ЖБП встречалась чаще – у 42 (19%), чем среди не имевших ($n=532$) – 64 (12%). Различия статистически значимы ($p=0,019$).

Для подтверждения ассоциации жировых изменений в печени с развитием нарушений гемостаза был рассчитан относительный риск (табл. 1).

Расчеты показывают, что ЖБП ассоциируется с нарушением гемостаза при COVID-19. Риск развития нарушений гемостаза в группе пациентов с COVID-19, имеющих ЖБП, в 1,4 раза выше, чем в группе без ЖБП.

При нарушении гемостаза у лиц с ЖБП и COVID-19 ($n=106$) чаще всего встречалась ТЭЛА – в 25 (24%) случаях, что значительно чаще, чем у лиц без ЖБП – в 14% (106) ($p<0,05$) (табл. 2).

Для подтверждения ассоциации ЖБП с ТЭЛА у пациентов с COVID-19 был рассчитан относительный риск (табл. 3).

Расчеты показали, что ЖБП ассоциируется с развитием ТЭЛА при COVID-19, и наличие ЖБП у лиц с COVID-19 увеличивает риск ТЭЛА в 1,7 раза.

В настоящее время заболеваемость ЖБП носит характер пандемии и имеет высокую распространенность. Печень играет центральную роль в метаболизме и детоксикации, а также в синтезе белков, включая факторы коагуляции. Дисфункция эндотелия может влиять на кровоснабжение печени, усугубляя существующие заболевания. Известно, что при COVID-19 наблюдаются изменения функции печени, которые могут быть связаны с высокими уровнями воспалительных цитокинов, цитолитическими эффектами, а также нарушениями микроциркуляции. Это может приводить к повышению уровней трансаминаз в крови и более серьезным состояниям, таким как острое повреждение печени. Кроме того, на фоне COVID-19 у части пациентов возникают нарушения в системе гемостаза [16].

Существует множество факторов, которые могут способствовать гиперкоагуляционному состоянию у пациентов с COVID-19. Основным является дисфункция эндотелия, поскольку повреждение эндотелиальных клеток избыточно активирует тромбоциты и систему свертывания [4].

В результате нашего исследования у 30% (227) умерших от COVID-19

Таблица 1

Относительный риск развития нарушений гемостаза, ассоциированный с жировыми изменениями в печени

	Нарушение гемостаза	Нет нарушений гемостаза
ЖБП ($n=106$)	42(40%)	64(60%)
Нет ЖБП ($n=654$)	185(28%)	469(72%)
Различие статистически значимо $p<0,05$		
		ДИ 95%
Относительный риск (RR) ± стандартная ошибка относительного риска (S)	1,4±0,13	1,0-1,8

Таблица 2

Ассоциация ЖБП с состояниями, сопровождающимися нарушениями гемостаза

	ЖБП ($n=106$)	Нет ЖБП ($n=654$)	p
Мезентериальный тромбоз	3(3%)	9(1%)	0,26
Тромбоз глубоких вен	4(4%)	24(4%)	0,95
Ишемический инсульт	0(0%)	14(2%)	-
ТЭЛА	25(24%)	91(14%)	0,011*
ДВС-синдром	13(12%)	60(9%)	0,32

Примечание. p – критерий Chi-Square, * – статистически значимые различия $p<0,05$.

Таблица 3

Относительный риск развития ТЭЛА, ассоциированный с жировыми изменениями в печени

	ТЭЛА, n (%)	Нет ТЭЛА, n (%)
ЖБП ($n=106$)	25 (24)	81 (76)
Нет ЖБП ($n=653$)	91 (14)	562 (86)
Различие частоты статистически значимо $p<0,05$		
		ДИ 95%
Относительный риск (RR) ± стандартная ошибка относительного риска (S)	1,7±0,2	1,1-2,5

были выявлены нарушения гемостаза, которые чаще встречались у мужчин – 54% (122 случая), чем у женщин – 46% (105 случаев). Нарушение гемостаза имело следующие проявления: мезентериальный тромбоз – 12 (2%); тромбоз глубоких вен нижних конечностей – 28(4%); ишемический инсульт – 14 (2%); ТЭЛА – 100 (13%); ДВС-синдром – 73(10%).

Преобладание данных нарушений гемостаза среди мужчин, возможно, объясняется более низким уровнем эстрогенов, которые, как известно, обладают защитным действием на эндотелий (через геномный и негеномный механизмы). Соответственно, это способствует большей восприимчивости к эндотелиальному повреждению и ак-

тивации каликреин-кининовой системы. Кроме того, активация в системе гемостаза предрасполагает более высокий уровень тестостерона [16].

Ранее была доказана связь эндотелиального повреждения с риском острых сердечно-сосудистых катастроф. Так, относительный риск смерти от ССЗ у мужчин с ЖБП в 1,4 раза выше, чем у женщин [8], что относит мужской пол к фактору риска поражения сосудов.

Нами установлено, что острые сердечно-сосудистые катастрофы, связанные с нарушением гемостаза, у умерших от COVID-19 в 1,4 раза чаще встречались среди лиц, имевших ЖБП, чем без нее: 19% (42) и 12 % (64) соответственно ($p = 0,019$). А риск развития

ТЭЛА у пациентов, имевших жировое поражение печени выше в 1,7 раза.

Опираясь на результаты нашего исследования, мы пришли к выводу, что ЖБП значительно повышает риск дисфункции в системе гемостаза и, как следствие, острых сосудистых катастроф, таких как ТЭЛА, венозный тромбоз и мезентериальный тромбоз, у пациентов с COVID-19. Это подтверждается другими исследованиями, в которых сообщается как о протромботических, так и о гипотромботических изменениях в системе свертывания крови у пациентов с ЖБП [16]. Исследователи указывают на повышение уровня фактора свертывания крови (VIII) и ингибитора активатора плазминогена-1, важнейшего регулятора фибринолитической системы, а также снижение уровня естественных антикоагулянтов — белков S и C. Исследования динамического анализа коагуляции, в том числе тромбозластометрии и генерации тромбина, подтвердили теорию о протромботическом дисбалансе при ЖБП, а также наличие более гемостатически активных незрелых тромбоцитов, о чём свидетельствует повышенный средний объём тромбоцитов [6]. Данные патогенетические звенья обуславливают нарушения гемостаза у пациентов с ЖБП, а при заражении COVID-19 изменения в системе гемостаза отягощаются, что вызывает повышенный риск тромбозов и тромбоэмболий.

Также в подобного рода исследованиях были представлены результаты, когда инфицирование COVID-19 отягощает течение ЖБП, проявляющееся повышением активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ГГТ), степень выраженности которых варьирует от незначительной до умеренной. Было выявлено, что нарушения функции печени, определяемые по изменениям уровня печеночных ферментов и альбумина, определялись у 43% пациентов с ЖБП и COVID-19 [13].

Из вышеперечисленного можно сделать вывод, что повреждение печени может рассматриваться как независимый прогностический фактор более высокой смертности у пациентов с COVID-19.

Выводы. У 30% умерших от COVID-19 были выявлены нарушения гемостаза. ЖБП чаще всего встречалась (19%) у умерших от COVID-19 и имевших нарушение гемостаза, чем у

умерших от COVID-19 без нарушения гемостаза (12%) ($p = 0,019$). Нарушение гемостаза чаще наблюдалось у мужчин (54%), чем у женщин (46%), ($p=0,015$). У 24% умерших от COVID-19 и имевших сопутствующее заболевание ЖБП причиной смерти выступила ТЭЛА. Риск развития нарушения гемостаза у умерших от COVID-19 и имевших ЖБП в 1,4 раза выше, чем у не имевших ЖБП, а риск развития ТЭЛА у данной группы пациентов выше в 1,7 раза.

Заключение. Жировая болезнь печени представляет собой значительный фактор риска нарушения гемостаза у пациентов с COVID-19. Исследования показывают, что наличие ЖБП связано с дисрегуляцией воспалительных процессов, что может существенно увеличить вероятность тромбообразования.

У пациентов с ЖБП наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов, что может приводить к активации тромбоцитов и снижению активности антикоагулянтов. Эти изменения в гемостазе могут усугубляться сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые патологии, что еще больше увеличивает риски.

Таким образом, важно проводить раннюю диагностику и регулярный мониторинг гемостаза у пациентов с ЖБП, инфицированных COVID-19, а также применять индивидуализированные подходы к лечению, чтобы минимизировать риски тромбообразования и улучшить клинические исходы. В дальнейшем необходимо продолжать исследования в этой области, что позволит более глубоко понять механизмы взаимодействия ЖБП и COVID-19 в контексте гемостаза.

Литература

1. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2016. Т. 26, №2. С. 24 – 42.
2. Ivashkin V.T., Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for Liver Research and the Russian Gastroenterological Association // Russian Journal of Gastroenterology. Hepatol. Coloproctol. 2016. Vol. 26. No. 2. P. 24 – 42.
3. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с неалкогольной жировой болезнью пече-

ни / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, С.М. Елисе-ев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 45-53. DOI: 10.31146/1682-8658-ЭКГ-203-7-45-53

Tirikova O.V., Kozlova N.M., Eliseev et al. Endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Experimental and clinical gastroenterology. 2022;203(7): 45–53. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-45-53

3. Тирикова О.В. Клинико-морфологические аспекты неалкогольной жировой болезни печени и её ассоциация с сердечно-сосудистой патологией: Дис. ... к.м.н. 78 с.

Tirikova O.V., Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences: Clinical and morphological aspects of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular pathology. Diss. ... cand. med. sciences p.78

4. A new definition of metabolically associated fatty liver disease: a consensus statement by international experts / M. Eslam [et al.] // Journal of Hepatology. 2020. Volume 73. Number 1. P. 202–209.

5. Brunt E.M. Pathology of fatty liver disease // Modern Pathology. 2007. Vol. 20. N. 40. P. 48.

6. Carme Font. Thrombosis, cancer, and COVID-19 / Norman Brito-Dellán., Nikolaos Tsoukalas // Support Care Cancer. 2022; 30(10): 8491–8500.

7. COVID-19 and its control: mechanical and clinical studies / T. Marzha, G.J. Webb, A.S. Barrett [et al.] // The State Environmental Protection Inspectorate. May 2021;18(5):348-364. doi: 10.1038/s41575-021-00426-4.

8. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin – induced cardiovascular disorders / Wattanapitayakul S.K. [et al.] // FASEB J. 2000;14(2):271–278. doi:10.1096/fasebj.14.2.271.

9. Increased activity of blood coagulation factors VIII, IX, XI and XII in non-alcoholic fatty liver disease / A. Kotronen, L. Yutsi-Korhonen, K. Sevastyanova [et al.] // Liver, February 2011;31(2):176-83. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02375. x.

10. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases: The Heart of the Matter / Stefan Kiriak, Carol Stanciu [et al.] // Gastroenterol Hepatol. 2021; 2021: 6696857.

11. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease / Thomas G. Cotter., Mary Rinella // Gastroenterology. 2020.158.7. P. 1851–1864.

12. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways / Ding YQ, He L, Zhang QL [et al.] // J Pathol. 2004;203(2):622-630.

13. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease // Journal of Hepatology. 2008. Vol. 49. N 4. P. 608 612. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.06.018.

14. Pathophysiology of COVID-19: the critical role of hemostasis / de Andrade, S.A., de Souza, D.A., Torres, A.L. [et al.] // Microbiol infects the anterior cell. 2022, June 3;12:896972. doi: 10.3389/fcimb.2022.896972.

15. Thrombosis in COVID-19 / Hanff TC. et al. // Am J Hematol. 2020; 95 :1578–1589.

16. Tohadas S, Vairappan B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection and the gut–liver axis. J Dig Dis. 2020; 21:687–695.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.26

УДК 116.851

В.М. Аргунова, Т.Е. Бурцева, П.А. Слепцова, М.В. Афонская,
В.Б. Егорова, А.М. Аммосова, И.А. Костик, М.М. Костик,
С.А. Евсеева

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ХОРЕИ С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА У РЕБЕНКА 13 ЛЕТ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

В последние два десятилетия распространенность острой ревматической лихорадки существенно снизилась до единичных случаев в масштабах страны. В статье описан клинический случай ревматической хореи, с синдромом хореических гиперкинезов, у ребенка 13 лет с поражением сердца. Обозначены современные представления о терапии ревматической хореи.

Ключевые слова: хорея, стрептококк, лихорадка, миокардит, дети, саха, Якутия

During the last two decades, the prevalence of acute rheumatic fever has significantly decreased to isolated cases nationwide. In this article, a clinical case of rheumatic chorea, with choreic hyperkinesia syndrome, in a 13-year-old child with cardiac involvement is described. Modern concepts of therapy of rheumatic chorea are presented.

Keywords: chorea, streptococcus, fever, myocarditis, children, Sakha, Yakutia.

Для цитирования: Аргунова В.М., Бурцева Т.Е., Слепцова П.А., Афонская М.В., Егорова В.Б., Аммосова А.М., Костик И.А., Костик М.М., Евсеева С.А. Клинический случай ревматической хореи с поражением сердца у ребенка 13 лет в Республике Саха (Якутия). Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 115-119. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.26>

Введение. Ревматическая хорея (син. Хорея Сиденгама, малая хорея) – это постстрептококковое иммунно-воспалительное нервно-психическое двигательное расстройство. Заболе-

вание известно со времен Средневековья и в начале наблюдения называлось «пляска святого Витта». В 1686 г. Томас Сиденгам описал «своего рода конвульсии, которые поражают мальчиков и девочек с десятого года жизни до периода полового созревания». Хорея Сиденгама является большим диагностическим критерием острой ревматической лихорадки (ОРЛ). Она дебютирует в возрасте от 5 до 15 лет, с пиком в 8–9 лет [12], чаще страдают девочки [4, 5, 9].

Ревматическая хорея – это воспалительное постинфекционное поражение центральной нервной системы, возникающее через 4-8 нед. после стрептококковой инфекции, преимущественно фарингита. Как правило, отмечается двустороннее поражение, но примерно у 20% пациентов наблюдается гемихорея. Заболевание является следствием аутоиммунной реакции после инфекции, вызванной β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА). Считается, что в основе патогенеза заболевания лежит феномен молекулярной мимикрии. После частых контактов макроорганизма с БГСА у предрасположенных к этому лиц развиваются аутореактивные лимфоциты и антитела, направленные против эпитопов β-гемолитического стрептококка группы А, которые перекрестно реагируют

с клетками человека [8]. Эта перекрестная иммунная реакция объясняет неоднородность симптомов ОРЛ, которая обычно проявляется поражением кожи (подкожные узелки, кольцевидная эритема), болью в суставах, лихорадкой, поражением сердца (миокардит, транзиторная атрио-вентрикулярная блокада, эндокардит клапанов сердца).

Клиническая картина складывается из хореических гиперкинезов, мышечной гипотонии (вплоть до имитации паралича), расстройств статики и координации, сосудистой дистонии, эмоциональной лабильности, психических нарушений. Длительность атаки составляет 3-6 мес., остаточные явления могут наблюдаться в течение года.

Для диагностики острой ревматической лихорадки пользуются критериями Джонса [3] (табл.1).

Дифференциальный диагноз. Наиболее трудными для диагностики являются случаи изолированной малой хореи. В круг дифференциальной диагностики входят PANDAS, обсессивно-компульсивный синдром, транзиторные тики, аутоиммунный энцефалит, системные аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром), первичные ангииты центральной нервной системы, болезнь Вильсона-Коновалова [1].

РБ№1-Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева, 677019, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4, cardiorevmatologsakha@mail.ru: **АРГУНОВА Вера Маична** – врач-ревматолог, гл. внештат. ревматолог ДВФО, **СЛЕПЦОВА Полина Андреевна** – к.м.н., зав. отд., **АФОНСКАЯ Марина Викторовна** – врач-ревматолог, гл. внештат. ревматолог РС (Я).

Мединститут Северо-Восточного федерального ун-та им. М.К. Аммосова, 677000, г. Якутск, ул. Кулаковского, 36: **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., доцент, проф.; в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП, 677000, г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3, bourtsevat@yandex.ru, автор для переписки, **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент, **АММОСОВА Азлита Михайловна** – к.м.н., доцент, aemma@yandex.ru.

КОСТИК Инна Анатольевна – к.м.н., врач невролог, Санаторий для детей «Детские Дюны», Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ш. Приморское (37-й км), дом 1, kost-mikhail@yandex.ru; **КОСТИК Михаил Михайлович** – д.м.н., проф., проф. Санкт-Петербургской гос. педиатрич. медицин. академии, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, kost-mikhail@yandex.ru;

ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна – к.м.н., с.н.с. ЯНЦ КМП, 677000, г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3, sarda79@mail.ru.

Таблица 1

Модифицированные критерии Джонса для диагностики ревматической лихорадки

А. Доказательства предшествующей БГСА-инфекции глотки для всех групп больных	
Первичная ОРЛ	2 больших критерия или 1 большой плюс 2 малых критерия
Повторная ОРЛ (при наличии в анамнезе верифицированной ОРЛ или имеющаяся хроническая ревматическая болезнь сердца)	2 больших критерия или 1 большой плюс 2 малых критерия или 3 малых критерия
В. Большие критерии	
Популяции низкого риска	Популяции умеренного или высокого риска
Кардит клинический и/или субклинический	
Артрит	
Полиартрит	Моноартрит или полиартрит Полиартралгия
Хорея	
Кольцевидная эритема	
Ревматические узелки	
С. Малые критерии	
Популяции низкого риска	Популяции умеренного или высокого риска
Полиартралгия	Моноартралгия
Лихорадка ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Лихорадка ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)
СОЭ ≥ 60 мм/ч и/или СРБ ≥ 30 мг/л	СОЭ ≥ 30 мм/ч и/или СРБ ≥ 30 мг/л
Удлинение интервала PR на ЭКГ с учетом возрастных изменений (если кардит является большим критерием)	

Методы лечения можно разделить на три основные группы: антибактериальная, симптоматическая и иммуномодулирующая терапии. Антибиотикотерапия и антибиотикопрофилактика на сегодня являются самым изученным методом лечения. Наиболее часто используют антибиотики пенициллинового ряда, при непереносимости пенициллинов используют макролиды. Иммуномодулирующая терапия применяется в тяжёлых и рефрактерных случаях, а также у пациентов с тяжёлыми побочными эффектами от симптоматической терапии [13, 14] для сокращения продолжительности заболевания и предотвращения осложнений [6, 7]. Существуют разные схемы применения глюкокортикостероидов. Например, Fusco и др. предложили внутривенное введение метилпреднизолона в течение 5 дней (25 мг/кг в день), а затем пероральную терапию дефлазакортином в течение 3 мес. (0,9 мг/кг в день) [2]. J.A Raz и соавт. использовали преднизолон (2 мг/кг/день, максимальная доза 60 мг/день) [10]. В качестве второй линии терапии используют внутривенный иммуноглобулин и плазмаферез [11, 12]. Для купирования гиперкинезов используют

противоэпилептические препараты, транквилизаторы и нейролептики [15] (рисунок).

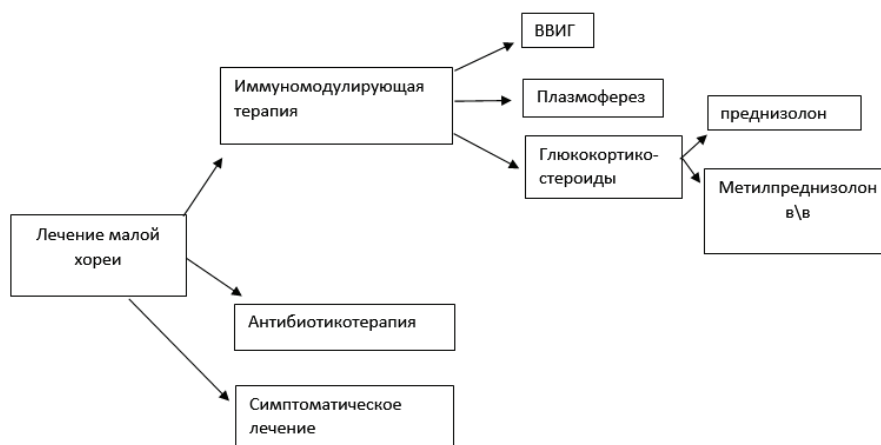
В качестве демонстрации ниже приводится описание клинического случая ревматической хореи с поражением сердца у ребенка 13 лет.

Девочка, 13 лет, по национальности саха, поступила 9 октября 2024 г. в приемно-диагностическое отделение Педиатрического центра Республиканской больницы №1-Национального

центра медицины им. М.Е. Николаева (ПЦ РБ№1-НЦМ) с жалобами: на произвольные движения конечностей, которые ребенок не может контролировать, не может держать предметы (ложку, чашку), медленно реагирует на обращенную речь, на раздражительность, замирание взгляда, нарушение речи (речь неразборчивая), быструю утомляемость, боли в области сердца, плохой сон, выраженную плаксивость. У девочки не только нарушилось письмо, она не может сидеть, стоять. В последние 3 дня появились бульбарные расстройства – вода выливалась изо рта, не могла глотать, не ела, почти не пила.

Из анамнеза болезни. Со слов матери, девочка с 2-летнего возраста страдает частыми гнойными ангинами, последняя – в конце августа 2024 г., с амбулаторным лечением. С 10.09.2024 г. возникли артралгии в области правой кисти, ног, коленных суставах. Через 4 дня появилась отечность лучезапястного сустава, в связи с чем обратились в районную больницу. 16.09.2024 г. осмотрена неврологом, исключены неврологические нарушения, установлен реактивный артрит, назначены: нимесулид, пентоксифиллин, амоксилав. Несмотря на проводимую терапию, артралгии сохранялись, присоединился кашель. С 30.09.2024 г. по 07.10.2024 г. с диагнозом острый бронхит девочка получила стационарное лечение в детском отделении районной больницы, где наблюдались периодические неконтролируемые, хаотичные движения верхней и нижней конечностей, больше по правой стороне. Со слов девочки, навязчивые движения возникали сами по себе. Проведена антибактериальная (цефтриаксон), противовирусная терапия, отхаркивающие препараты. Су-

Терапевтический алгоритм



ставной синдром купирован. Несмотря на сохраняющуюся тяжелую неврологическую симптоматику, психоэмоциональную нестабильность, девочку выписали домой.

После выписки из стационара мама заметила, что у ребенка гиперкинезы участились и усилились. В связи с ухудшением состояния родители вновь обратились в районную больницу. 08.10.2024 г. девочка осмотрена районным неврологом и с предварительным диагнозом малая хорея повторно госпитализирована в детское отделение районной больницы. Педиатр проконсультировался с врачом-ревматологом отделения кардиоревматологии ПЦ РБ №1-НЦМ, который рекомендовал срочную госпитализацию в отделение. Экстренно доставлена санитарным авиарейсом в кардиоревматологическое отделение ПЦ.

Из анамнеза жизни. Ребенок от 1-й беременности, без патологии. Роды в срок, самостоятельные. Масса тела при рождении 3270 г, длина тела 52 см. Перенесенные заболевания: ОРВИ, ОРЗ, ветряная оспа. С 2 лет гнойные ангины до 5 раз в год, в 2024 г. почти ежемесячно. Наследственный фактор: матери 34 года, здорова, отцу 37 лет, здоров. По линии отца: ревматизм у родной тети. Аллергологический анамнез: пищевая аллергия – слива, яблоко, нектарин – по типу отека Квинке.

При поступлении: рост 151 см, масса тела 47 кг, ЧД 18 в мин, сатурация 98%, ЧСС 108 уд. в мин, АД 99/52 мм рт. ст. Состояние тяжелое. Самочувствие нарушено за счет хаотичных движений конечностей, которые ребенок не контролирует. Сознание ясное, положение в кровати: постоянно в движении. На осмотр реагирует адекватно, спокойно. Не говорит, потому что язык «не слушается». Аппетит снижен, есть не может. Сон беспокойный. В неврологическом статусе – хореическая буря, бульбарные расстройства. Телосложение нормостеническое. Костно-мышечная система визуально не изменена. Кожные покровы телесного цвета, умеренной влажности, чистые. Тургор тканей сохранен. Цианоз отсутствует. Отеков нет. Слизистые оболочки розовые, влажные, чистые. Конъюнктивы глаз бледно-розовые. Слезы есть. Зев не гиперемирован. Небные миндалины без налета, в рубцах. Подкожно-жировая клетчатка выражена умеренно, распределена равномерно. Периферические лимфоузлы не увеличены. Носовое дыхание свободное, без отделяемого. Аускультативно дыхание проводится по всем полям

равномерно, везикулярное, хрипов нет. Перкуторно границы сердца не изменены. Аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные, грубых шумов нет. Язык чистый, влажный. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул оформленный. Область проекции почек внешне не изменена, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Моча светлая, прозрачная. Менингеальных знаков, очаговой неврологической симптоматики нет.

Неврологический статус: Сознание ясное. Во время осмотра непроизвольные движения глазных яблок (вращает), непроизвольные размашистые движения руками, ногами, подергивает плечами. Гиперкинезы усиливаются при вертикализации. Часто меняет позы. Зрачки округлой формы, равные. Фотореакция живая. Глазные щели равные. Объем движений глазных яблок полный, нистагма нет. Лицо симметричное. Язык кончик прямо. (-) РОА. Тонус мышечный в конечностях снижен диффузно. Парезов нет. Сухожильные рефлексы с конечностей живые, D=S. Патологических и менингеальных знаков нет. Чувствительность не нарушена. В пробе Ромберга пошатывается. Тикозные гиперкинезы распространены - хорея.

Параклинические: В общем анализе крови – лейкоцитоз и ускорение СОЭ до 29.00 мм/ч. Биохимический анализ крови от 09.10.2024г.: гиперпротеинемия, гипоальбуминемия, С-реактивный белок – 1,18 мг/л (0.00 - 10.00). Уровень антистрептолизина-О – 1522,20 МЕ/мл (0.00 - 200.00) 30.09.2024г. (табл. 2).

ЭКГ от 09.10. 24г.: ритм синусовый. Эхокардиография от 10.10.24г.: Недостаточность АК 1-й степени (ст.), МК 1-2-й ст., ТК 1-й ст. Эктопическое кре-

пление хорд МК. Полости сердца не расширены. ФВ 69 %. Расщепление листков перикарда. Эхокардиография от 28.10.2024г.: Недостаточность АК 1-2-й ст. Регургитация на клапане ЛА 1-й ст., на ТК 1-й ст. Дополнительные трабекулы в полости ЛЖ. Полости сердца не расширены. Фракция выброса 71%.

МРТ головного мозга от 09.10.24г.: Топографическое положение анатомических структур кранио-вертебрального перехода не нарушено. Срединные структуры головного мозга не смещены. В лобной, теменной долях с обеих сторон субкортикально, перивентрикулярно определяются очаги глиоза размерами до 3 мм. Изменений интенсивности сигнала от внутренних капсул, базальных ганглиев, таламусов не отмечено. Мозолистое тело обычной толщины и интенсивности сигнала. Ствол мозга и мозжечок имеют обычную конфигурацию и интенсивность сигнала. В режиме диффузии при b=1000 зон острой ишемии или отека в структурах головного мозга не отмечено. Желудочковая система не расширена. Боковые желудочки симметричные. III и IV желудочки по средней линии. Перивентрикулярного отека нет. Субарахноидальные конвекситальные, цистернальные пространства не расширены. Гипофиз нормальных размеров, контуры гипофиза ровные, четкие, структура не изменена. Ношка гипофиза по средней линии. Хиазма и супраселлярная цистерна без особенностей. Внутренние слуховые каналы симметричны, нормальной ширины с обеих сторон. В области мосто-мозжечковых цистерн патологических образований не выявлено. Утолщение слизистой верхнечелюстных пазух с обеих сторон, ячеек решетчатого лабиринта. Структура орбит не изменена.

На серии томограмм получены изображения шейного отдела позвоночника

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей

Лабораторные данные	09.10.24	14.10.24	21.10.24	28.10.24	05.11.24
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,92	5,23	5,28	5,09	4,97
Гемоглобин, г/л	120	126	130	127	126
Тромбоциты $\times 10^9/л$	336	323	349	329	344
Лейкоциты $\times 10^9/л$	5,85	9,38	12,32	8,38	9,21
СОЭ, мм/час	29,0	14,0	8,0	16,0	20,0
СРБ, мг/л	1,18				
АСЛО	585,2				

ка и спинного мозга. Физиологический лордоз сохранен. Форма и структура тел шейных позвонков без особенностей, соотношения между позвонками C1 и C2 не нарушены. Патологического изменения интенсивности сигнала от костного мозга тел позвонков и паравerteбральных мягких тканей не выявлено. Интенсивность сигнала от межпозвонковых дисков не изменена. Межпозвонковые диски не выступают за дорзальную поверхность тел позвонков. Корешки нервов интактны. Спинной мозг расположен в центре позвоночного канала, имеет нормальную толщину и интенсивность сигнала. После контрастирования очагов патологического накопления парамагнетика в веществе и в оболочках мозга не выявлены. Заключение: МР-признаки резидуальной энцефалопатии. МР-признаки двухстороннего верхнечелюстного синусита, этмоидита.

УЗИ органов брюшной полости от 10.10.2024г. без патологии.

Электроэнцефалография с активизирующими пробами от 10.10.24г.: Биоэлектрическая активность головного мозга формируется по возрасту. Патологической, эпилептиформной активности не выявлено.

Холтеровское мониторирование ЭКГ от 15.10.24г.: Заключение: за время мониторирования ЭКГ регистрировался основной ритм - синусовый, эпизоды суправентрикулярной миграции водителя ритма до неустойчивого предсердного ритма преимущественно в ночные часы. Эпизоды выраженной и умеренно выраженной аритмии преимущественно в ночные часы.

На основании жалоб, анамнеза, клинических данных, лабораторных и инструментальных исследований выставлен клинический диагноз: Основное заболевание: Ревматическая хорея с вовлечением сердца (I02.0): тяжелая хорея. Кардит с поражением митрального, аортального, трикуспидального клапанов, митральная недостаточность 1-2-й ст., аортальная недостаточность 1-й ст., трикуспидальная недостаточность 1 ст. Артрит. III степень активности. Осложнение: ХСН 0-1 ст. ФК 1. Сопутствующие заболевания: Хр. декомпенсированный тонзиллит (J 35.0). Острый синусит катаральный, острый этмоидит катаральный (выздоровление) (J 01.8).

Ребенок осмотрен оториноларингологом 09.10.2024 г.: Острый катаральный риносинусит. Гипертрофия небных миндалин 1-2-й ст.

В динамике ребенок неоднократно консультирован неврологом.

18.10.24. Сознание ясное. Во время осмотра непроизвольные движения глазных яблок (вращает), непроизвольные движения руками в дистальных отделах, подергивает плечами. Зрачки округлой формы, равные. Фотореакция живая. Глазные щели равные. Объем движений глазных яблок полный, нистагма нет. Лицо симметричное. Язык кончик прямо. (-) рефлекс орального автоматизма. Тонус мышечный в конечностях снижен диффузно. Парезов нет. Сухожильные рефлексы с конечностей вызываются, D=S. Патологических и менингеальных знаков нет. Чувствительность не нарушена. В пробе Ромберга устойчива. ПНП выполняет удовлетворительно. Ходит по палате, походка нарушена, с атактическим компонентом.

21.10.2024. В динамике в неврологическом статусе во время осмотра сохраняются непроизвольные движения в кистях рук, гримасничает, походка с атактическим компонентом.

29.10.2024. В неврологическом статусе отмечается значительное улучшение, непроизвольных движений практически нет. Сохраняется гипотония мышц. В позе Ромберга пошатывание.

06.11.2024. По данным неврологического осмотра, координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Симптом Кернига отрицательный. В позе Ромберга устойчива.

Ребенок получил антибактериальную (ампициллин-сульбактам 1,5 г 3 раза в день внутривенно, с последующей профилактикой бициллином-5), иммуносупрессивную терапию глюкокортикостероидами (метилпреднизолон 10 мг/кг на введение 500 мг №3, далее перорально преднизолон 1 мг/кг/сут), карбамазепин (финлепсин) 100мг*2 (5 мг/кг) в условиях стационара с положительной динамикой.

При выписке ходит хорошо. Сознание ясное. Во время осмотра экзофтальм незаметный. Гиперкинезов нет. Зрачки округлой формы, равные. Фотореакция живая. Глазные щели равные. Объем движений глазных яблок полный, нистагм сохраняется. Лицо симметричное. Язык кончик немного вправо. Тонус мышечный в конечностях снижен диффузно. Парезов нет. Сухожильные рефлексы с конечностей живые, D=S. Патологических и менингеальных знаков нет. Чувствительность не нарушена. Выполняет координаторные пробы, но с погрешностями.

Выписана с улучшением под наблюдением педиатра, невролога. Ре-

комендуется: продолжить терапию карбамазепин, преднизолон, аспирин, бициллин. Повторная госпитализация через 3 мес.

Заключение. Ревматическая хорея на сегодня является очень редким заболеванием, с которым плохо знакомы практикующие детские специалисты. Ревматическая хорея является неврологическим заболеванием, которое может вызывать непроизвольные движения у детей и редко у взрослых. Наличие поражения сердечно-сосудистой системы позволяет диагностировать ревматическую хорею и ОРЛ, однако поражение сердца в первые месяцы заболевания может носить неманифестный характер и проявляться только в виде инструментальных находок. Необходимо включать кардиологическое обследование и поиск стрептококковой инфекции у всех пациентов с гиперкинетическими синдромами. Рациональная антибактериальная терапия инфекции, вызванной БГСА, может уменьшить вероятность развития ОРЛ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Костик И.А. Современные подходы к диагностике и лечению PANS/PANDAS/ I.A. Kostik, M.M. Kostik // Вопросы современной педиатрии. 2019;18(5):324-338
2. Kostik I.A. Modern approaches to the diagnosis and treatment of PANS/PANDAS/ I.A. Kostik, M.M. Kostik // Issues of modern pediatrics. 2019;18(5):324-338
3. Acute and chronic corticosteroid treatment of ten patients with paralytic form of Sydenham's chorea / Fusco C [et al.] Eur J Paediatr Neurol. 2012;16(4):373-378-8
4. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association / Gewitz MH, et al. Circulation. 2015; 131 (20): 1806-1818.-9
5. Cardoso F., Sydenham's Chorea. Curr Treat Options Neurol. 2008;10(3):230-235. -3
6. Chorea as a manifestation of rheumatic fever--a 30-year survey /Eshel G [et al.] (19601990) Eur J Pediatr. 1993;152(8):645-646. -6
7. Dean SL, Singer HS. Treatment of Sydenham's Chorea: A Review of the Current Evidence. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2017;7:456.-5
8. Fusco C, Spagnoli C. Corticosteroid treatment in Sydenham's chorea. Eur J Paediatr Neurol. 2018;22(2):327-331. -7
9. Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. Nat Med. 2003;9(7):914-920.-10
10. Neuropsychiatric manifestations of Sydenham's chorea: a systematic review. /Punukollu M.

[et al.] Dev Med Child Neurol. 2016;58(1):16–28. doi: 10.1111/dmcn.12786.-13

10. Paz JA, Silva CA, Marques-Dias MJ. Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's chorea. Pe-di-atr Neurol. 2006;34(4):264–269-12

11. Severe Sydenham's chorea (chorea paralytica) successfully treated with plasmapheresis /

Miranda M. [et al.] J Clin Mov Disord 2015. p.p. 2-11

12. Sydenham Chorea Managed With Immunoglobulin in Acute Rheumatic Fever. /Ali A, Anugwom GO, Rehman U. [et al.] Cureus. 2021;13(5):e14990. -2

13. Treatment of Sydenham chorea with corticosteroids / Cardoso F, Maia D, Cunningham

MC, Valenka G. Mov Disord. 2003;18(11):1374–1377.-4

14. Rheumatic chorea: relationship to systemic manifestations and response to corticosteroids / Walker AR, Tani LY, Thompson JA [et al.] J Pediatr. 2007;151(6):679–683-14

15. Yilmaz S, Mink JW. Treatment of Chorea in Childhood. Pediatr Neurol. 2020;102:10–9-15

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.27

УДК 577.112.386:616-008.9

А.А. Чепурченко, В.А. Щербак, Н.М. Щербак

СИНДРОМ КОРОТКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ

Синдром короткой кишки (СКК) — это симптомокомплекс, вызванный отсутствием большей части тонкого кишечника с развитием мальдигестии и мальабсорбции. Целью исследования является описание собственного клинического наблюдения за ребенком с СКК. В результате своевременного начала лечения удалось добиться стабилизации его состояния, перевода на энтеральное вскармливание без применения синтетического аналога глюкагоноподобного пептида-2.

Ключевые слова: синдром короткой кишки, парентеральное питание, дети, тедуглутид

Short bowel syndrome (SBS) is a symptom complex caused by the absence of most of the small intestine with the development of maldigestion and malabsorption. The purpose of this scientific review was to describe clinical observation of a child with SBS. As a result of timely initiation of treatment, it was possible to stabilize the boy's condition and transfer him to enteral feeding with no synthetic analogue of glucagon-like peptide-2.

Keywords: short bowel syndrome, parenteral nutrition, children, teduglutide.

Для цитирования: Чепурченко А.А., Щербак В.А., Щербак Н.М. Синдром короткой кишки у детей. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 119-121. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.27>

Введение. Синдром короткой кишки (СКК) — это симптомокомплекс, вызванный отсутствием большей части тонкого кишечника с развитием мальдигестии и мальабсорбции [8]. В Российской Федерации создан регистр детей с СКК, в 2020 г. в нем состояло 220 больных [5].

Целью исследования является описание собственного клинического наблюдения за ребенком с СКК, который достиг энтеральной автономии без применения синтетического аналога глюкагоноподобного пептида-2.

Патологическая физиология. Наиболее частыми причинами развития СКК у детей являются врожденные и перинатальные заболевания: некротизирующий энтероколит (НЭК), мальротация средней кишки, гастрошизис и атрезия кишеч-

ника, цитомегаловирусная инфекция [16]. НЭК является основой почти 30% всех случаев СКК. В большинстве случаев пациенты вынуждены находиться на парентеральном питании (ПП), что приводит к различным осложнениям со стороны различных органов и систем [14].

После резекции кишечника организм реагирует процессом, называемым интестинальной адаптацией (ИА), который состоит из приспособительных изменений сохраненного участка кишки, у детей этот процесс начинается вскоре после утраты кишечника и продолжается в течение нескольких лет [6, 15].

Первый период характеризуется диареей с массивной потерей жидкости и электролитов, что требует парентерального введения данных веществ [8]. В дальнейшем возникает гиперплазия эпителия [17].

Пациенты с резекцией толстой кишки подвергаются значительному риску обезвоживания [10]. Через толстый кишечник всасывается больше всего натрия и воды, однако также поглощаются питательные вещества с ферментированными углеводами. Пациенты, страдающие СКК, могут получать до 50% своих потребностей в питании через толстую кишку [2, 9].

Клиника. Клиника проявляется

нарушением физического, нервно-психического развития, водно-электролитного и кислотно-основного баланса из-за недостаточного поступления микро- и макронутриентов. К основным признакам СКК относят следующие: диарея, боли в животе, вздутие кишечника, потеря массы тела, дегидратация, стеаторея, отечность, слабость, сонливость, анемия, поливитаминовая недостаточность.

Лечение и прогноз. После этапа хирургических вмешательств детей переводят на ПП, сначала в стационаре, затем в домашних условиях. Выживаемость после обширных резекций кишечника через 3 года составляет 87–89%, однако большинство больных вынуждены получать ПП. Дальнейшим принципом лечения является достижение полной независимости от ПП. С этой целью рекомендуется применение синтетического аналога глюкагоноподобного пептида-2 (GLP-2) [13].

GLP-2 – интестинальный фактор роста, продуцируемый L-клетками подвздошной и дистальных отделов толстой кишки [10]. Синтетический аналог GLP-2, тедуглутид (Т) увеличивает размер ворсинок и глубину крипт эпителия кишечника. В 2021 г. Т был официально зарегистрирован в нашей стране и разрешен для применения у детей с СКК старше 1 года [3]. Уста-

Читинская гос. медицин. академия: **ЧЕПУРЧЕНКО Анастасия Андреевна** – ординатор, chepurchenko98@gmail.com, **ЩЕРБАК Владимир Александрович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, shcherbak2001@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>, Author ID РИНЦ 497238, SPIN-код: 7095-5359, Author ID Scopus 56175430800, Researcher ID WoS K-4626-2017. **ЩЕРБАК Наталья Михайловна** – к.м.н., доцент, ассистент кафедры, <https://orcid.org/0000-0002-2472-6952>, Author ID РИНЦ 635252.

новлено, что Т позволяет уменьшить ПП, время инфузий и даже добиться полного перехода на энтеральную автономию [7]. Подвздошная кишка более способна увеличивать площадь поверхности ворсинок, высоту ворсинок и глубину крипт, а также развивать процессы увеличения длины, диаметра и двигательной функции [11]. Эта часть кишечника, по сравнению с тощей кишкой, специализируется на всасывании витамина В12, желчных кислот, жидкости и способна эффективно увеличивать свою всасывающую способность [4].

Клинический случай. Мальчик Р., 24.11.2021 года рождения от 3-й беременности, вторых родов. Беременность протекала на фоне хронического вирусного гепатита С, хронического цервицита, железодефицитной анемии легкой степени, на 31-й неделе ОРВИ легкой степени. Роды оперативные на сроке гестации 40 недель. Причинами кесарева сечения были преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты тяжелой степени без признаков наружного кровотечения и острый дистресс плода.

Физическое развитие при рождении: масса тела 2850 г, длина 50 см, окружность груди 33 см, головы 34 см. Оценка по шкале Апгар 1-3 балла. Состояние тяжелое за счет дыхательных нарушений на фоне асфиксии, с рождения находился на ИВЛ. В неврологическом статусе синдром угнетения ЦНС, на осмотр реагировал тоническими судорогами.

На 3-и сут жизни динамика отрицательная за счет абдоминального синдрома (парез кишечника 2-3-й степени, желудочное кровотечение), гемодинамических нарушений, нарастания дыхательной недостаточности. По данным рентгенографии выявлен пневматоз, наличие свободного воздуха в брюшной полости. Был выставлен диагноз НЭК 3Б ст., перитонит. После проведения предоперационной подготовки выполнена операция - дренирование брюшной полости в обеих подвздошных областях. Состояние в послеоперационном периоде было крайне тяжелое.

После относительной стабилизации выполнена повторная операция: лапаротомия, ревизия кишечника, желудка, тотальная резекция тощей кишки, субтотальная резекция толстой кишки, дуодено-илеоанастомоз "конец в конец", концевая илеостомия, санация, дренирование брюшной полости. Во время операции проводилась трансфузия фильтрованной эритроцитарной

массы (ФЭМ). В послеоперационном периоде состояние сохранялось длительное время крайней степени тяжести, нестабильное, проводилась массивная интенсивная терапия, ребенок перенес тяжелую полиорганную недостаточность. На 12-е сут начата энтеральная нагрузка водой, с 14-х сут - смесью "Нутрилон пепти гастро" с постепенным расширением объема.

В возрасте 1 месяц 20 дней для дальнейшего лечения и выхаживания ребенка в послеоперационном периоде поступил в отделение раннего возраста. Состояние при поступлении тяжелое за счет интоксикации, выраженного синдрома мальабсорбции, грубой неврологической симптоматики, анемии, обменно-трофических нарушений. Длительное время состояние ребенка сохранялось нестабильным, тяжелым, прогрессировали потери кишечного содержимого по стоме. В динамике отмечалось нарастание интоксикации, резкое увеличение белков острой фазы воспаления, в гемограмме - нарастание лейкоцитоза, снижение уровня гемоглобина до анемии тяжелой степени, что требовало трансфузии ФЭМ, проведения непрерывной инфузионной терапии с целью частичного ПП. На фоне интенсивной терапии удалось расширить питание до 2/3 объема от физиологической потребности, купировать синдром интоксикации; в весе достигнута положительная динамика, отмечалась тенденция к повышению уровня гемоглобина.

Учитывая относительную стабилизацию состояния, ребенок был подготовлен для проведения реконструктивной хирургической коррекции стомы. После проведения предоперационной подготовки 10.03.2022 г. выполнена реконструктивная операция: лапаротомия, энтеролиз, реконструктивная резекция подвздошной кишки, аппаратный илеоанастомоз "бок в бок". В послеоперационном периоде находился в отделении анестезиологии и реанимации, получал ПП, обезболивание, антибактериальную терапию, по поводу анемии тяжелой степени была проведена трансфузия ФЭМ.

После относительной стабилизации состояния 17.03.2022 г. для дальнейшего лечения, выхаживания был вновь переведен в отделение раннего возраста. Состояние в послеоперационном периоде сохранялось длительное время тяжелым. Постепенно расширялся объем питания до физиологической потребности, который ребенок начал усваивать, наметилась положительная динамика веса. Длительно со-

хранялся синдром холестаза, на фоне лечения купирован приемом гепатопротекторов. Сохраняется неврологическая симптоматика в виде синдрома двигательных нарушений. Постоянно проводилась коррекция терапии и питания, состояние постепенно стабилизировалось. Ребенок не получал Т, поскольку в Российской Федерации препарат был зарегистрирован только в год рождения пациента и разрешен к применению старше 1 года, а он ещё не достиг данного возраста. Родители отказались от воспитания мальчика, и он был переведен в Дом ребенка. По достижении возраста 1 года, с которого разрешено использование Т, было решено отказаться от применения препарата, поскольку ребенок и без него достиг энтеральной автономии.

В настоящее время больному 3 года. Он находится на полном энтеральном питании, постепенно расширяет свой рацион. Медикаментозно получает на постоянной основе ферменты, аминокислотную смесь, препараты железа. Сохраняется умеренная задержка физического и нервно-психического развития. Продолжает воспитываться в Доме ребенка.

Заключение. Отличительным признаком данного случая является то, что в результате своевременного начала лечения удалось добиться стабилизации состояния мальчика, перевода на энтеральное вскармливание без применения синтетического аналога глюкагоноподобного пептида-2.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бесова Д.А., Садыкова А.Г. Синдром короткой кишки у детей. Клиническое наблюдение ребенка с синдромом короткой кишки // Children's Medicine of the North-West. 2023. Т. 11, № 5. С. 28-29.
2. Besova D.A., Sadykova A.G. Short bowel syndrome in children. Clinical observation of a child with short bowel syndrome // Children's Medicine of the North-West. 2023. Vol. 11, No. 5. P. 28-29.
3. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И. Синдром короткой кишки: от представления до лечения // Вопросы детской диетологии. 2021. Т.19, №6. С. 75-85. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-6-75-85.
4. Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I. Short bowel syndrome: from presentation to treatment // Issues of pediatric dietetics. 2021. Vol. 19, No. 6. P. 75-85.
5. Клиническое наблюдение успешного лечения синдрома короткой кишки у ребенка с использованием препарата тедуглутид / Д.А. Полубояринова, М.О. Ревнова, Н.Л. Волкова, Т.В. Мишкина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2024. Т. 103, № 3. С. 198-202. — DOI 10.24110/0031-403X-2024-103-3-198-202.

Clinical case of short bowel syndrome in a child treated with Teduglutide drug with positive outcome. / D. A. Poluboyarinova, M.O. Revnova, N.L. Volkova, T. V. Mishkina // Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky. 2024. Vol. 103, No. 3. P. 198-202.

4. Региональный опыт лечения детей с синдромом короткой кишки / А.А. Камалова, А.А. Подшивалин, Г.И. Сажеева, Э.Э. Дружкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022. Т. 67, № 5. С. 231-236. DOI 10.21508/1027-4065-2022-67-5-231-236.

Regional experience in treating children with short bowel syndrome / A.A. Kamalova, A. A. Podshivalin, G.I. Sageeva, E.E. Druzhkova // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2022. Vol. 67, No. 5. P. 231-236.

5. Розин В.М. Синдром короткой кишки у детей: итоги конференции. // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 11, №2. С. 221-225. DOI 10.17816/psaic972.

Rozinov V.M. Short bowel syndrome in children: conference results. // Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation. 2021. Vol. 11, No. 2. P. 221-225.

6. Синдром короткой кишки у пациентов детского возраста. Текущее состояние проблемы и лечения пациентов в России / Е.Л. Никонов, А.И. Чубарова, Ю.В. Аверьянова [и др.] // Докладная гастроэнтерология. 2020. Т. 9, № 3. С. 5-15. DOI 10.17116/dokgastro202090315.

Short bowel syndrome in pediatric patients. Current state of the problem and treatment of patients in Russia / E.L. Nikonov, A.I. Chubarova, Yu. V. Averianova [et al.] // Evidence-Based Gastroenterology. 2020. Vol. 9, No. 3. P. 5-15.

7. Тропина Е.П., Змановская В.А. Успешный опыт применения тедуглутида в лечении детей с синдромом короткой кишки // Российский педиатрический журнал. 2022. Т. 25, №5. С. 344–349. <https://doi.org/10.4656/1560-9561-2022-25-344-349>.

Tropina E.P., Zmanovskaya V.A. Successful experience of using teduglutide in the treatment of children with short bowel syndrome // Russian Pediatric Journal. 2022. Vol. 25, No. 5. P. 344–349.

8. Caporilli C., Gianni G., Grassi F. An Overview of Short-Bowel Syndrome in Pediatric Patients: Focus on Clinical Management and Prevention of Complications. *Nutrients*. 2023 May 17. 15(10). 2341. doi: 10.3390/nu15102341.

9. Chacon M.A., Wilson N.A. The Challenge of Small Intestine Length Measurement: A Systematic Review of Imaging Techniques. *J Surg Res*. 2023 Oct. 290. 71-82. doi: 10.1016/j.jss.2023.04.011.

10. Chiba M., Masumoto K., Kaji T. Efficacy and Safety of Teduglutide in Infants and Children With Short Bowel Syndrome Dependent on Parenteral Support. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Sep 1. 77(3). 339-346. doi: 10.1097/MPG.0000000000003867.

11. Gombošová L., Suchanský M., Krivuš J. Evaluation of the Effectiveness of Teduglutide Treatment in Patients with Short Bowel Syndrome in Slovakia-Multicenter Real-World Study. *J Clin Med*. 2024 Feb 22. 13(5). 1238. doi: 10.3390/jcm13051238.

12. Muto M, Kaji T, Onishi S. An overview of the current management of short-bowel syndrome in pediatric patients. *Surg Today*. 2022 Jan. 52(1). 12-21. doi: 10.1007/s00595-020-02207-z.

13. Pironi L., Sasdelli A.S. Intestinal Failure-Associated Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2019 May. 23(2). 279-291. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.009.

14. Puoti M.G., Köglmeier J. Nutritional Management of Intestinal Failure due to Short Bowel Syndrome in Children. *Nutrients*. 2022 Dec 23. 15(1). 62. doi: 10.3390/nu15010062.

15. Shakhsher B.A., Warner B.W. Short Bowel Syndrome. *Curr Treat Options Pediatr*. 2019 Dec;5(4):494-505. doi: 10.1007/s40746-019-00179-y.

16. Shcherbak V.A., Popova N.G., Stepanova N.N. Cytomegalovirus infection in newborns: a need to challenge long-established ideas. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2015. 10(1). 46-53.

17. Warner B.W. The Pathogenesis of Resection-Associated Intestinal Adaptation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016 May 14. 2(4). 429-438. doi: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.001.

С.Н. Алексеева, В.Б. Егорова, Я.А. Мунхалова,
В.И. Варламова, Т.Е. Бурцева

ФЕТО-ФЕТАЛЬНЫЙ ТРАНСФУЗИОННЫЙ СИНДРОМ У НОВОРОЖДЕННОГО

DOI 10.25789/YMJ.2025.89.28

УДК 618.25-06

Представлен клинический случай фето-фетального трансфузионного синдрома у новорожденного. Фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) – тяжелое осложнение многоплодной монохориальной беременности, которое требует своевременной, правильной диагностики, установления диагноза и последующей фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов для сохранения беременности. Приведенный клинический случай ФФТС у новорожденного ребенка позволяет акцентировать внимание неонатологов, реаниматологов

ОАРИТ новорожденных на особенностях клиники, диагностики и лечения данной патологии. Формирование ФФТС в данном случае стало возможным ввиду единой плаценты, что, вероятно, привело к развитию трансплацентарных сосудистых коммуникаций и циркуляторного дисбаланса между внутриплацентарными сосудистыми руслами плодов-близнецов.

Ключевые слова: фето-фетальный трансфузионный синдром, новорожденный, донор, реципиент, недоношенность, двойня, синдром анемии – полицитемии.

A clinical case of feto-fetal transfusion syndrome in a newborn is presented. Feto-fetal transfusion syndrome (FFTS) is a severe complication of multiple monochoric pregnancy, which requires timely, correct diagnosis, diagnosis and subsequent fetoscopic laser coagulation of anastomoses to preserve pregnancy. The above clinical case of FFTS in a newborn child allows neonatologists and neonatal intensive care unit specialists to focus their attention on the features of the clinic, diagnosis and treatment of this pathology. The formation of FFTS in this case became possible due to a single placenta, which probably led to the development of transplacental vascular communications and circulatory imbalance between the intraplacental vascular beds of twin fetuses.

Keywords: feto-fetal transfusion syndrome, newborn, donor, recipient, prematurity, twins, anemia – polycythemia syndrome.

Для цитирования: Алексеева С.Н., Егорова В.Б., Мунхалова Я.А., Варламова В.И., Бурцева Т.Е. Клинический случай: фето-фетальный трансфузионный синдром у новорожденного. Якутский медицинский журнал. 2025; 89(1): 121-125. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.89.28>

АЛЕКСЕЕВА Саргылана Николаевна – к.м.н., зам. директора Перинатального центра ГАУ РС(Я) «РБ№1 – НЦМ им. М.Е. Николаева» (677008, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4), доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, ORCID 0000-0002-0550-9397; **ЕГОРОВА Вера Борисовна** – к.м.н., доцент Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, 677027, г. Якутск, ул. Кулаковского, 36, veraborisovna@yandex.ru, ORCID 0000-00003-3051-5251; **МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна** – к.м.н., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, ORCID 0000-0002-9657-5612; **ВАРЛАМОВА Варвара Ивановна** – врач-неонатолог Перинатального центра ГАУ РС(Я) «РБ №1 – НЦМ им. М.Е. Николаева»; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., проф. Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, в.н.с.-руковод. лаб. ЯНЦ КМП (677000, г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3), ORCID 0000-0002-5490-2072.

Введение. Фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), или Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS) – тяжелое осложнение многоплодной монохориальной беременности, связанное с наличием трансплацентарных сосудистых коммуникаций и циркуляторным дисбалансом между внутриплацентарными сосудистыми руслами плодов-близнецов [2].

Все беременные двойней должны расцениваться как группа риска по развитию фето-фетального трансфузионного синдрома до определения типа плацентации [4]. Основным диагностическим методом является ультразвуковое исследование плода, в I триместре на высокий риск развития данного синдрома указывают признаки: дискордантность величин толщины воротникового пространства, патологический кровоток в венозном протоке в сочетании с различием в размерах плодов более 25% [2, 7].

При наличии больших васкулярных аномалий в плаценте между плодами формируются гемодинамические отношения плод-донор и плод-реципиент с диспропорцией объемов циркулирующей крови (ОЦК). Вследствие несбалансированной гемотрансфузии у плода-донора развиваются гиповолемия и анемия на фоне задержки роста. Критическое снижение ОЦК сопровождается прогрессирующей олиго- и анурией, выраженным маловодием, что препятствует нормальному созреванию легочной ткани, и высокой вероятностью антенатальной гибели плода. У плода-реципиента в результате циркуляторной диспропорции резко возрастает ОЦК, развивается полицитемия, формируется гипертрофическая кардиомиопатия. На фоне гемодинамической декомпенсации развивается застойная сердечная недостаточность. Увеличение почечного кровотока и повышение продукции мочи приводят к росту объема амниотической жидкости как фактора повышенного риска преждевременного разрыва плодного пузыря и индукции преждевременных родов [2].

Хотя анастомозы и, как следствие этого, сброс крови между плодами имеются при всех монохориальных двойнях, ФФТС обычно развивается только при диамниотических монохориальных двойнях. Это, вероятно, связано с тем, что при моноамниотических беременностях больше двуправленных поверхностных анастомозов, чем при диамниотических [3].

При выжидательной тактике перинатальная смертность при ФФТС

достигает 95% [1, 5, 6]. Для лечения ФФТС применяются фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты, амниоредукция, селективная редукция одного плода из двойни или прерывание беременности. Факторами, влияющими на выбор тактики, являются срок беременности, длина шейки матки, а также технические возможности, ограничивающие проведение фетоскопии (локализация плаценты, места прикрепления пуповин и особенности анатомии матери).

Цель работы: описание клинического случая синдрома фето-фетальной трансфузии у новорожденного ребенка.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской карты стационарного больного отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОАРИТН) Перинатального центра РБ №1-Национального центра медицины (г. Якутск).

Клинический случай. Новорожденный ребенок, мальчик от 5-й беременности, 4-х родов. В первой половине беременности мать переболела в легкой степени новой коронавирусной инфекцией на сроке 16 недель без повышения температуры. Находилась на амбулаторном лечении, были назначены противовирусные препараты (Гриппферон, Арпефлю).

На очередном плановом ультразвуковом исследовании на сроке 14,5 недели был заподозрен фето-фетальный трансфузионный синдром, беременная отпущена домой с рекомендациями: еженедельное ультразвуковое исследование в динамике с проведением фетометрии.

На сроке 18-19 недель находилась на стационарном лечении в центральной районной больнице. На ультразвуковом исследовании плодов были выявлены угроза прерывания беременности в виде укорочения шейки матки менее 25 мм, изменения кровотока в маточных артериях, монохориальная, диамниотическая двойня, недостаточность маточно-плацентарного кровообращения: по доплерометрии выявлено реверсирование диастолического кровотока. Маловодие у первого плода (индекс амниотической жидкости менее 5 см). Внутриутробная задержка развития первого плода ниже 10-го перцентиля. Женщина была направлена на обследование в Медико-генетический центр ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 им. М.Е. Николаева», но беременная на консультацию не явилась.

Проведена телемедицинская консультация с ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова». Заключение: рекомендован динамический контроль показателей доплерометрии, максимального вертикального кармана – еженедельно до 27 недель, фетометрия каждые 2 недели. На данном этапе показаний к проведению вмешательства нет.

На 23-й неделе на ультразвуковом исследовании плодов были выявлены: монохориальная диамниотическая двойня. Задержка развития первого плода ниже 10-го перцентиля. Недостаточность маточно-плацентарного кровообращения 1А степени. Краевое прикрепление пуповины первого плода. Пиелозктазия почек у обоих плодов. Тенденция к многоводию второго плода. Женщине назначен еженедельный контроль ультразвукового исследования плодов, от проведения которых беременная отказывалась, так как сложно приезжать из района, учитывая гололед. Получен письменный отказ. Согласилась на проведение ультразвукового исследования 1 раз в 2 недели.

На 31-й неделе на плановом ультразвуковом исследовании было установлено: монохориальная диамниотическая двойня на сроке 31,2 недели. Головное предлежание обоих плодов. Недостаточность маточно-плацентарного кровообращения II степени. Антенатальная гибель первого плода. Тахикардия у второго плода. Жидкость в перикарде у второго плода. Женщину экстренно направили в ГАУ РС(Я) «Республиканская больница №1 им. М.Е. Николаева» для проведения экстренного оперативного родоразрешения.

Был получен результат гистологии плаценты: в оболочке и пуповинах воспалительной инфильтрации не выявлено, дисфункция трофобласта, снижение васкуляризации. Имеются сосудистые анастомозы.

Проведены экстренные оперативные роды на сроке 31,2 недели. 1 ребенок из двойни извлечен в 15 ч 11 мин, мертвый мальчик, весом 1300 г, рост 41 см. При осмотре кожные покровы у плода были бордового цвета, тугое обвитие пуповины вокруг туловища. Заключение патологоанатомического вскрытия плода, мертворожденного: причиной антенатальной гибели 1 плода из двойни в сроке 31,2 недели гестации явилась внутриутробная гипоксия, обусловленная синдромом плацентарной трансфузии. Патология плода: 1 плод из монохориальной диа-

мниотической двойни. Тугое обвитие пуповины вокруг туловища. Патология последа: Монохориальная диамниотическая плацента. Дисфункция трофобласта, снижение васкуляризации. Сосудистые анастомозы. Хроническая плацентарная недостаточность, смешанный вариант. Отек вартонова студня II пуповины.

Второй ребенок из двойни родился в 15 ч 12 мин, живой недоношенный мальчик, вес 1540 г, рост 41 см, оценка по шкале Апгар 4/7 баллов. Состояние очень тяжелое при рождении. Поступил в отделение анестезиологии и реаниматологии новорожденных из операционного блока на мононазальном СРАР в сопровождении бригады отделения анестезиологии и реаниматологии новорожденных в транспортном кувете с предварительным диагнозом: Синдром дыхательного расстройства у новорожденного: респираторный дистресс-синдром новорожденного II степени, фето-фетальный трансфузионный синдром, донор? Недоношенность (31,2 недели). Врожденная анемия при рождении. Дыхательная недостаточность II степени. При поступлении ребенок помещен в подогретый кувет, подключен к аппарату вспомогательной вентиляции легких «IF» в режиме «Biphasic».

Состояние ребенка оценивается как тяжелое, обусловленное респираторным дистресс-синдромом новорожденного тяжелой степени, фето-фетальным трансфузионным синдромом (синдром анемии-полицитемии), сердечно-сосудистой недостаточностью II А-В степени, дыхательной недостаточностью III степени, врожденной анемией тяжелой степени, недоношенностью (31 неделя гестации), очень низкой массой тела.

Сознание умеренно угнетено. Шкала боли по N-Pass - 3 балла. Большой родничок не напряжен. Судорог не наблюдается. Рефлексы новорожденного угнетены. Мышечный тонус снижен. Видимые слизистые бледно-розовые, чистые, увлажнены. Кожа бледно-розовая, чистая, умеренной влажности. Наощупь теплая. Конечности теплые. Выраженная общая пастозность. Дыхание на вспомогательной искусственной вентиляции, аускультативно шум воздушно-кислородного потока проводится по всем легочным полям равномерно, проводные хрипы. Частота дыхательных движений 59 в минуту. Оценка дыхания по шкале Сильверман 3 балла. Гемодинамика относительно стабильная. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокра-

щений 114-118 в минуту, склонность к брадикардии. Микроциркуляция не нарушена. На полном парентеральном питании. Живот мягкий, не вздут, пальпации доступен. Перистальтика кишечника выслушивается. Печень и селезенка не увеличена. Стула при поступлении в отделение не было. Мочеиспускание свободное в подгузник, диурез 13,4 мл/кг/ч, полиурия.

Была проведена ЭХО-КГ на 0 суток: врожденный порок сердца. Функционирующий артериальный проток (0,29 см), дефект межпредсердной перегородки (0,16 см). Полости сердца не расширены. Сократительная способность миокарда левого желудочка не нарушена. Фракция выброса 86%. УЗИ органов брюшной полости – тонкая полоска свободной жидкости подселезеночно. На рентгенограмме органов грудной клетки и брюшной полости: гиповентиляция левого легкого.

В 1-е сут жизни состояние ребенка с отрицательной динамикой по дыхательной недостаточности, на фоне проводимой респираторной терапии IF BiPhasic, оценка по шкале Сильверман 5 баллов, нарастание потребности в кислороде, одышка до 90 в мин. Ребенок переведен на высокочастотную искусственную вентиляцию легких на аппарате Leoni+. Коррекция параметров высокочастотной искусственной вентиляции легких: снижение амплитуды на 10%. Проводится маневр рекрутмента. Через 10 ч ввиду неэффективности маневра рекрутмента, соматического состояния (артериальная гипотония, тахикардия) ребенок переведен в режим S-IMV на аппарате Leoni+. По ЭХО-КГ: врожденный порок сердца. Мышечный дефект межжелудочковой перегородки (0,12 см). Аневризма межпредсердной перегородки со сбросом (0,36 см). Функционирующий артериальный проток (0,22-0,28 см). Признаки легочной гипертензии I-II степени. Гипертрофия миокарда правого желудочка. Регургитация на митральном клапане, трикуспидальном клапане I степени. Незначительное расширение правого желудочка, правого предсердия, легочной артерии. Фракция выброса составляет 75,4%. По результатам нейросонографии отмечается умеренная гипозоногенность перивентрикулярных зон.

Также по лабораторным исследованиям в общем анализе крови: анемия тяжелой степени тяжести с показателем гемоглобина 94 г/л. Показано проведение переливания крови с индивидуальным подбором. На биохимическом анализе крови повышение

печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия.

Со 2-х сут наблюдается повышение частоты сердечных сокращений до 200-215 в мин, артериальное давление достигает 92/74/55 мм рт.ст. В динамике ЭХО-КГ: Функционирующий артериальный проток 0,18-0,21 см. Левое предсердие 1,2 см не расширено. Правый желудочек 0,92 см, незначительно расширен. Толщина передней стенки правого желудочка: 0,34 см. Незначительная гипертрофия правого предсердия: 1,4 см, не расширено (по Кушнеру). Расчетное систолическое давление в правом желудочке 40-42 мм рт.ст. Перикард: сепарация листков перикарда по задней стенке левого желудочка до 0,28 см в области верхушки до 0,27 см по передней стенке правого желудочка до 0,25 см. Левый желудочек (конечный диастолический размер 1,54 см конечный систолический размер 0,9 см) не расширен. Движение межжелудочковой перегородки правильное. Конечный диастолический объем 6,5 мл, конечно-систолический объем 1,6 мл. Фракция выброса 75,3%, Фракция укорочения 40,2%.

На рентгенограмме органов грудной клетки и брюшной полости: Гиповентиляция левого легкого. Неравномерная пневматизация кишечника. Врожденный порок сердца. Расширение тени сердца. Определено повышение висцероэпителиального тропонина с показателем 74,200 нг/л.

На 3-и сут в ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружена пиелозктазия почек. После переливания крови улучшение показателей красного ростка в общем анализе крови новорожденного с показателем гемоглобина 121 г/л.

Проведена телемедицинская консультация с ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова». Рекомендовано продолжить лечебно-охранительный режим. Продолжить проводимую респираторную терапию под контролем кислотно-основного состояния и газового состава крови, анагоседацию, антибактериальную терапию с контролем маркеров воспаления в возрасте 48-72 ч жизни с целью верификации диагноза и с целью решения вопроса о завершении или продолжении антибактериальной терапии. Продолжить массивную вазопрессорную и кардиотоническую терапию под контролем артериального давления и ЭХО-КГ, учитывая легочную гипертензию у ребенка с ФФТС, проводилась

коррекция проводимой терапии левосименданом 0,1-0,2 мг/кг/мин, добутамин поэтапно отменен, доза дофамина снизилась до 5-7 мг/кг/мин.

На 5-е сут отмечается снижение артериального давления до нормы, по ЭКГ снижение частоты сердечных сокращений до умеренной тахикардии 180 ударов в минуту. На нейросонографии обнаружены субэпендимальные кисты слева таламо-каудальной вырезки в стадии кистообразования. Гиперэхогенность перивентрикулярных зон.

На 6-е сут ребенок в ясном сознании, активно сопротивляется аппарату, беспокоится, было решено отменить кардиотоническую терапию, ребенок был экстубирован, переведен на вспомогательную искусственную вентиляцию легких на аппарат IF в режиме *BiPAP*. Отмечается нормализация показателей эритроцитарного ростка, уровня гемоглобина в крови – 151 г/л, снижение уровня высокочувствительного тропонина до 38,700 нг/л.

В динамике ЭХО-КГ на 9-е сут жизни: Регургитация 1 степени. Левый желудочек: не расширен. Межпредсердная перегородка 0,33 см, гипертрофия, конечный диастолический размер 1,2 см, задняя стенка левого желудочка 0,28 см, конечный систолический размер 0,7 см, фракция выброса 78%, фракция укорочения 43%. Толщина передней стенки 0,28 см, незначительная гипертрофия. Трикуспидальный клапан: створки тонкие. Регургитация мин. степени. Расчетное систолическое давление в правом желудочке 20,0 мм рт.ст.

На 10-е сут отмечается улучшение по результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости: паренхиматозные органы без патологии, метеоризм.

На 11-е сут жизни ребенок переведен на самостоятельное дыхание. Артериальное давление, частота сердечных сокращений в пределах нормы. На 12-е сут жизни после стабилизации ребенок переведен в профильное отделение для дальнейшего выхаживания и лечения.

Ребенку проводилась инфузионная терапия. Респираторная терапия. С антибактериальной целью назначен ампициллин сульбактам. Для стимуляции центральной нервной системы, профилактики апноэ - кофеина цитрат. С нейрометаболической целью: Цитофлавин. Кардиотоническая терапия: Левосимендан, Дофамин, Добутамин. С целью седации и центральной аналгезии: Фентанил, Мидазолам. Волюмэ-

спандерная терапия: введение 0,9% раствора натрия хлорида.

Поставлен заключительный диагноз: Синдром фето-фетальной трансфузии (синдром анемия-полицитемия, отечный синдром, врожденная анемия тяжелой степени тяжести (скоррегирована), риск развития кардиомиопатии). Синдром дыхательного расстройства у новорожденного: легкой степени. Другие случаи недоношенности: Недошенность (31 неделя). Второй ребенок из двойни (монохориальная диамниотическая двойня). Осложнение: Дыхательная недостаточность у новорожденного I степени. Сопутствующие заболевания: Другие сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальном периоде: Врожденный порок сердца. Мышечный дефект межжелудочковой перегородки 0,12 см. Аневризма со сбросом 0,36 см. Внутривентрикулярное (нетравматическое) кровоизлияние I степени у плода и новорожденного: субэпендимальные кисты слева таламо-каудальной вырезки в стадии кистообразования.

Заключение. Фето-фетальный трансфузионный синдром – это одно из самых сложных осложнений монохориальной многоплодной беременности. Частым осложнением у женщин с многоплодной беременностью и антенатальной гибелью одного из плодов является плацентарная недостаточность, которая обязательно приводит к внутриутробной задержке плода. При фето-фетальном трансфузионном синдроме при наличии больших сосудистых аномалий в плаценте между плодами формируются гемодинамические отношения плод-донор и плод-реципиент с диспропорцией объемов циркулирующей крови.

Согласно исследованиям Л.С. Логутовой и П.С. Шилкиной, своевременная диагностика и фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов являются основными методами предотвращения тяжелых последствий [2]. Однако, как подчеркивают А.В. Михайлов и коллеги, несмотря на наличие сосудистых анастомозов у всех монохориальных двойняшек, клинически значимый ФФТС развивается не всегда, что связано с особенностями циркуляции крови между плодами. Дополнительные исследования показывают, что при отсутствии лечения смертность при ФФТС может достигать 95% [3]. При этом перинатальные исходы значительно улучшаются при раннем выявлении синдрома и своевременном проведении коррекции, например, фетоскопической лазерной коагуляции

анастомозов, амниоредукции или селективной редукции плода [3].

В данном клиническом случае фето-фетальный трансфузионный синдром был заподозрен на 14,5 недели беременности. Первый ребенок из двойни был реципиентом и погиб антенатально. Второй ребенок является донором. Клиника синдрома фето-фетальной трансфузии начала проявляться с первых суток жизни. Отмечались признаки гиповолемии (повышенное артериальное давление при поступлении, склонность к брадикардии), анемия тяжелой степени, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардии, артериальной гипертензии, тахипноэ).

Избежать тяжелых осложнений, летального случая возможно при ранней диагностике, определении оптимальной тактики ведения беременности и использовании минимально инвазивных интрафетальных методов коррекции ФФТС, таких как лазерная коагуляция анастомозов плаценты, что позволяет сохранить беременность, жизнь матери и обоих плодов, снизить уровень перинатальной смертности. Подход к ведению таких пациенток требует четкого мониторинга и контроля параметров кровотока у плодов, как рекомендовано в современных клинических рекомендациях [1].

Литература

1. Клинические рекомендации «Многоплодная беременность». М., 2021. 45 с.
Clinical recommendation "Multiple pregnancy", М., 2021.45p.
2. Логутова Л.С., Шилкина П.С. Современные аспекты диагностики и коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома при многоплодной монохориальной беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020.20(3). С.11-17.
Logutova L.S., Shilkina P.S. Modern aspects of diagnosis and correction of fetal transfusion syndrome in multiple monochorionic pregnancy // Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist. 2020.-20(3). P.11-17.
3. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Потанин С.А. Фето-фетальный трансфузионный синдром: Учебное пособие. М.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2017. С. 11-13.
Mikhailov A.V., Romanovsky A.N., Potanin S.A. Fetal transfusion syndrome // Textbook: Publishing house of I.I. Mechnikov NWSMU, 2017. P. 11-13.
4. Овсянников Ф.А., Романовский А.Н. Современные подходы к лечению фето-фетального трансфузионного синдрома // Трансляционная медицина. 2017. 4(4). С.36-42.
Ovsyannikov F.A., Romanovsky A.N. Modern approaches to the treatment of fetofetal transfusion syndrome // Translational medicine. 2017. 4(4). P. 36-42.
5. Особенности фетоплацентарного комплекса при многоплодной беременности, осложненной внутриутробной гибелью одного

из плодов / М.В. Павличенко, Н.В. Косовцова, Я.Ю. Пospelova [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. 2022. (6). С.61-67.

Features of the fetoplacental complex in multiple pregnancies complicated by intrauterine death of one of the fetuses / M.V. Pavlichenko, N.V. Kosovtsova, Ya.Yu. Pospelova, et al. / Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist. 2022. (6). P.61-67.

6. Перинатальные исходы при сочетании синдрома фето-фетальной трансфузии и син-

дрома селективной задержки роста плода у монохориальных близнецов / М.В. Павличенко, Н.В. Косовцова, Я.Ю. Пospelova [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. 2022. 22(6). С.68-75.

Perinatal outcomes in combination of fetal transfusion syndrome and selective fetal growth retardation syndrome in monochoric twins / M.V. Pavlichenko, N.V. Kosovtsova, Ya.Yu. Pospelova, et al. // Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist. 2022. 22(6). P.68-75.

7. Специфические осложнения монохориального многоплодия – фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром анемии-полицитемии / А.В. Михайлов, А.Н. Романовский, А.В. Шлыкова [и др.] // Акушерство и гинекология. 2017. 2. С. 18–23.

Specific complications of monochoric multiple pregnancy – fetal transfusion syndrome and anemia-polycythemia syndrome / A.V. Mikhailov, A.N. Romanovsky, A.V. Shlykova, et al. // Obstetrics and gynecology. 2017. 2. P. 18-23.

